

Universidade Federal de São Carlos
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Estatística

Modelos de Sobrevivência com Fração de Cura usando um Termo
de Fragilidade e Tempo de Vida Weibull Modificada Generalizada

Vinicius Fernando Calsavara

São Carlos
Fevereiro/2011

Universidade Federal de São Carlos
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Estatística

Modelos de Sobrevivência com Fração de Cura usando um Termo
de Fragilidade e Tempo de Vida Weibull Modificada Generalizada

Vinicius Fernando Calsavara

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vera L. D. Tomazella

Co-orientador: Prof. Dr. José Carlos Fogo

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-
Graduação em Estatística, para obtenção do tí-
tulo de mestre em Estatística.

São Carlos
Fevereiro/2011

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

C165ms

Calsavara, Vinicius Fernando.

Modelos de sobrevivência com fração de cura usando um termo de fragilidade e tempo de vida Weibull modificada generalizada / Vinicius Fernando Calsavara. -- São Carlos : UFSCar, 2011.

72 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2011.

1. Análise de sobrevivência. 2. Fração de cura. 3. Fragilidade. 4. Distribuição Weibull. I. Título.

CDD: 519.9 (20ª)

Vinicius Fernando Calsavara

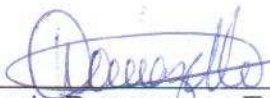
**MODELOS DE SOBREVIVÊNCIA COM FRAÇÃO DE CURA USANDO
UM TERMO DE FRAGILIDADE E TEMPO DE VIDA WEIBULL
MODIFICADA GENERALIZADA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Estatística.

Aprovada em 24 de fevereiro de 2011.

BANCA EXAMINADORA

Presidente



Profa. Dra. Vera Lucia Damasceno Tomazella (DEs-UFSCar/Orientadora)

1º Examinador



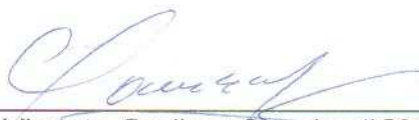
Profa. Dra. Gleici da Silva Castro Perdoná (FMRP-USP)

2º Examinador



Prof. Dr. José Carlos Fogo (DEs-UFSCar/Co-Orientador)

3º Examinador



Prof. Dr. Vicente Garibay Cancho (ICMC-USP)

“Deus nos fez perfeitos e não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos. Fazer ou não fazer algo, só depende de nossa vontade e perseverança.”

(Albert Einstein)

Agradecimentos

Agradeço a Deus por mais esta realização em minha vida.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Damasceno Tomazella, pela dedicação, compreensão, e principalmente pela orientação na elaboração deste trabalho.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. José Carlos Fogo, pelas sugestões oferecidas durante o processo de elaboração deste trabalho.

Aos professores da pós-graduação do Departamento de Estatística da UFSCar, agradeço pelos cursos ministrados.

Aos professores, Dr. Vicente G. Cancho e Dr. Mário de Castro, pelas sugestões e correções importantes à melhoria deste trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Estatística da UFSCar, especialmente à Isabel Araújo, pelos serviços gentilmente prestados.

Aos amigos de pós-graduação, pela amizade e companheirismo.

Um agradecimento especial aos amigos Éder Milani e Marcos Cascone, pelos momentos de descontração e estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio concedido para este trabalho.

Agradeço especialmente aos meus pais, Adauto e Olga, que sempre me estimularam a prosseguir meus estudos e me deram conforto para cumpri-los. Eles são fontes de força na minha luta em sempre dar o melhor de mim. Qualquer coisa boa que eu escrever sobre eles será pouco visto o que eles fazem e representam para mim.

Resumo

Em análise de sobrevivência determinados estudos caracterizam-se por apresentar uma fração significativa de unidades que nunca apresentarão o evento de interesse, mesmo se acompanhados por um longo período de tempo. Para a análise de dados com longa duração, abordamos o modelo de mistura padrão de Berkson & Gage supondo que os tempos de vida dos indivíduos em risco seguem distribuição Weibull modificada generalizada. Este modelo engloba diversas classes de modelos como casos particulares, propiciando o uso deste para discriminar modelos. O modelo abordado assume implicitamente que todos os indivíduos que falharam possuem risco homogêneo. Alternativamente, consideramos o modelo de mistura padrão com um termo de fragilidade com o objetivo de quantificar a heterogeneidade não observável entre os indivíduos. Este modelo é caracterizado pela inclusão de uma variável aleatória não observável, que representa as informações que não podem ou que não foram observadas. Assumimos que a fragilidade atua de forma multiplicativa com distribuição gama. Para os tempos de vida dos indivíduos em risco consideramos a distribuição Weibull, obtendo o modelo de mistura padrão Weibull com fragilidade. Para os dois modelos realizamos estudos de simulação com o objetivo de analisar as propriedades frequentistas dos processos de estimação. Aplicações a conjunto de dados reais mostraram a aplicabilidade dos modelos propostos, em que a estimação dos parâmetros foram determinadas através das abordagens de máxima verossimilhança e Bayesiana.

Palavras-Chave: Modelos de longa duração, Modelo de mistura padrão, Modelo de fragilidade, Distribuição Weibull modificada generalizada.

Abstract

In survival analysis, some studies are characterized by having a significant fraction of units that will never suffer the event of interest, even if accompanied by a long period of time. For the analysis of long-term data, we approach the standard mixture model by Berkson & Gage, where we assume the generalized modified Weibull distribution for the lifetime of individuals at risk. This model includes several classes of models as special cases, allowing its use to discriminate models. The standard mixture model implicitly assume that those individuals experiencing the event of interest possess homogeneous risk. Alternatively, we consider the standard mixture model with a frailty term in order to quantify the unobservable heterogeneity among individuals. This model is characterized by the inclusion of a unobservable random variable, which represents information that can not or have not been observed. We assume multiplicative frailty with a gamma distribution. For the lifetime of individuals at risk, we assume the Weibull distribution, obtaining the frailty Weibull standard mixture model. For both models, we realized simulation studies with the purpose of analyzing the frequentists properties of estimation procedures. Applications to real data set showed the applicability of the proposed models in which parameter estimates were determined using the approaches of maximum likelihood and Bayesian.

Keywords: Long-term models, Standard mixture model, Frailty model, Generalized modified Weibull distribution.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Objetivos do Trabalho	3
1.2	Organização dos Capítulos	3
2	Análise de Sobrevivência	5
2.1	Tipos de Censura	5
2.2	Funções de Interesse	6
2.3	Estimador de Kaplan-Meier	8
2.4	Modelos Probabilísticos	10
2.4.1	Distribuição Weibull Modificada Generalizada	10
2.4.2	Modelos Especiais	12
2.5	Estimação por Máxima Verossimilhança	12
2.6	Considerações Finais	14
3	Modelos de Longa Duração	15
3.1	Modelo de Mistura Padrão	16
3.2	Modelo de Mistura Padrão Weibull Modificada Generalizada	18
3.2.1	Modelos Especiais	19
3.3	Inferência	21
3.3.1	Função de Verossimilhança	21
3.3.2	Estimação por Máxima Verossimilhança	22

3.3.3	Comparação de Modelos	24
3.4	Estudo de Simulação	25
3.5	Dados Artificiais	30
3.6	Dados de Melanoma Cutâneo	31
3.7	Considerações Finais	35
4	Modelos de Longa Duração com Fragilidade	36
4.1	Modelo de Fragilidade	37
4.2	Modelo de Mistura Padrão com Fragilidade	40
4.3	Modelo de Mistura Padrão Weibull com Fragilidade	42
4.3.1	Estudo de Simulação	44
4.3.2	Custo de Estimação de p_0	48
4.4	Dados Artificiais	51
4.5	Dados de Leucemia	51
4.6	Considerações Finais	54
5	Abordagem Bayesiana dos Modelos	56
5.1	Modelo de Mistura Padrão Weibull Modificada Generalizada	56
5.1.1	Dados Artificiais	58
5.1.2	Dados de Melanoma Cutâneo	58
5.2	Modelo de Mistura Padrão Weibull com Fragilidade	61
5.2.1	Dados Artificiais	61
5.2.2	Dados de Leucemia	62
5.3	Considerações Finais	64
6	Conclusão e Perspectivas Futuras	65
	Referências	67

Capítulo 1

Introdução

Uma das áreas da Estatística que tem apresentado um crescimento considerável nas últimas duas décadas é a análise de sobrevivência. Esta consiste de procedimentos estatísticos para analisar dados relacionados ao tempo até a ocorrência de algum evento de interesse (morte, cura, recidiva de um doença, falha de um componente eletrônico, queima de uma lâmpada, tempo até a germinação de uma semente, etc.), que em geral, pode ser acomodado por uma distribuição de probabilidade. Na literatura diversas distribuições têm sido utilizadas para modelar fenômenos com taxas de falha monótonas. Existem estudos em que a função de risco apresenta formas não monótonas, assim distribuições usualmente conhecidas como a exponencial e de Weibull não apresentam flexibilidade para modelar as taxas de falha não monótonas. Assim, com o propósito de modelar funções de risco em formas monótonas e também as não monótonas, Carrasco *et al.* (2008) propuseram a distribuição Weibull modificada generalizada que é bastante flexível em acomodar diversas formas para a taxa de falha. Este modelo possui diversos submodelos como casos particulares, podendo assim, ser usado para discriminar modelos.

Pode acontecer do evento de interesse não ocorrer para todas as unidades, originando as censuras. Desta forma, as técnicas estatísticas clássicas não são adequadas, pois necessitam de todos os tempos de falha. Assim, faz-se necessário o uso dos métodos de análise de sobrevivência que possibilitam incorporar na análise estatística a informação contida nos dados censurados.

Existem dados de sobrevivência em que uma parcela das unidades em estudo nunca apresentarão o evento de interesse, mesmo se acompanhados por um tempo sufici-

entamente grande. Certamente uma lâmpada cedo ou tarde falhará, porém um paciente “curado” de câncer pode não apresentar a recorrência do tumor. Diz-se então, que esses indivíduos são (ímmunes ou curados) ao evento de interesse e a população aos quais eles pertencem possui uma fração de cura. Neste contexto, o modelo de mistura padrão proposto por Boag (1949) e Berkson & Gage (1952) é o mais conhecido.

Vários autores vêm discutindo a respeito de modelos envolvendo misturas de distribuições e fração de cura. Por exemplo, Farewell (1977) aborda o modelo de mistura Weibull e investiga como o fator de risco afeta o tempo de desenvolvimento de uma doença, Farewell (1982) utilizou o modelo de risco proporcional de Cox. Goldman (1984) discute sobre a análise de sobrevivência quando a cura é possível. Greenhouse & Wolfe (1984) estudam uma generalização do modelo de mistura padrão baseada na teoria de riscos competitivos. Kuk & Chen (1992) combinaram a formulação logística para a probabilidade de ocorrência do evento de interesse com estrutura de risco proporcional, propondo uma generalização semi paramétrica para o modelo de Farewell (1982). Um excelente livro que aborda modelos de sobrevivência com fração de cura é o de Maller & Zhou (1996).

Recentemente, modelos mais complexos de longa duração como de Yakovlev *et al.* (1996), Chen *et al.* (1999), Ibrahim *et al.* (2001), Rodrigues *et al.* (2009), entre outros, vêm sendo explorados com o objetivo de explicar melhor os mecanismos biológicos envolvidos.

Os modelos de cura assumem implicitamente que todas as unidades que sofreram o evento de interesse possuem risco homogêneo, no entanto, uma forma de medir a heterogeneidade observada é adicionando covariáveis ao modelo. Assim, uma parcela da heterogeneidade pode ser explicada por covariáveis, entretanto, existe um grau de heterogeneidade induzida por fatores de riscos não observáveis. Os modelos que incorporam a heterogeneidade não observável entre os indivíduos são conhecidos como modelos de fragilidade.

Em essência, o conceito de fragilidade originou no trabalho de Greenwood & Yule (1920) sobre “tendência de acidentes” e mais tarde Vaupel *et al.* (1979) introduziram o termo de fragilidade em modelos de sobrevivência univariado. Clayton (1978) e Oakes (1982) abordaram o primeiro modelo de fragilidade para dados multivariados. Aalen (1988), Hougaard *et al.* (1994), Longini Jr & Halloran (1996) e Price & Manatunga (2001), dentre outros, estenderam os modelos de fragilidade considerando a fração de cura.

1.1 Objetivos do Trabalho

A proposta deste trabalho foi em abordar o modelo de mistura padrão de Berkson & Gage supondo distribuição Weibull modificada generalizada para o tempo de vida dos indivíduos em risco e através de um estudo de simulação verificar a adequabilidade do modelo. A distribuição considerada para os tempos de vida, engloba vários modelos especiais, assim o modelo considerado pode ser utilizado para discriminar modelos.

A fim de quantificar a heterogeneidade não observável entre os indivíduos, um termo de fragilidade foi adicionado ao modelo de mistura padrão, em que supomos distribuição de Weibull para o tempo de vida dos indivíduos em risco e fragilidade gama. Realizar um estudo de simulação para verificar o comportamento dos estimadores do modelo e analisar as propriedades frequentistas do processo de estimação. A análise clássica dos modelos são baseadas nas propriedades assintóticas dos estimadores dos parâmetros envolvidos e através do método de simulação *bootstrap*.

Do ponto de vista Bayesiano os modelos propostos foram estudados considerando os métodos de MCMC para estimar os parâmetros de interesse.

1.2 Organização dos Capítulos

No Capítulo 2 apresentamos uma breve revisão dos conceitos de análise de sobrevivência. Para a modelagem de dados de sobrevivência apresentamos a distribuição Weibull modificada generalizada e seus principais sub modelos.

Com a proposta de analisar dados de sobrevivência com longa duração, abordamos no Capítulo 3 o modelo de mistura padrão Weibull modificada generalizada. A proposta é baseada em Boag (1949) e Berkson & Gage (1952) em que realizamos um estudo de simulação para verificar as propriedades frequentistas do procedimento de estimação. Um conjunto de dados reais foi utilizado para ilustrar a aplicabilidade do modelo.

Tendo em vista a possibilidade de haver heterogeneidade não observável entre as unidades, no Capítulo 4 apresentamos o modelo de mistura padrão Weibull com fragilidade, em que é adicionado um termo aleatório não observável, denominado de fragilidade, na função de risco de base. Um estudo de simulação foi realizado com o objetivo de

verificar o comportamento dos estimadores do modelo, bem como o custo de estimar a proporção de curados quando o termo aleatório é adicionado ao modelo de mistura padrão. Para ilustrar a aplicabilidade do modelo foi utilizado um conjunto de dados reais, em que a estimação dos parâmetros foram obtidos através da inferência clássica. No Capítulo 5 apresentamos uma abordagem Bayesiana para os modelos.

Capítulo 2

Análise de Sobrevivência

Em modelos de sobrevivência, o objetivo principal é o tempo até a ocorrência de um determinado evento de interesse, em geral denominado tempo de sobrevivência, vida ou de falha. Seja o tempo até a ocorrência da morte de um paciente com câncer, a recidiva de um tumor, de um indivíduo quitar uma dívida com uma instituição financeira, todos esses fenômenos podem ser objetos de estudo em análise de sobrevivência.

No desenvolvimento deste texto, consideramos que os indivíduos são as unidades em estudo e o conjunto de dados observados é referente ao tempo de vida dos indivíduos.

A principal característica relacionada a estes dados, diz respeito à presença de observações incompletas. Comumente denominado por censura, esta ocorre por vários motivos, dentre elas, o abandono do tratamento, a saída do estudo por outros motivos além do estudado ou a não ocorrência da falha até o término do experimento. É importante observar, que mesmo sendo observações parciais, essas trazem alguma informação sobre o tempo até a falha e não devem ser omitidas na análise do problema.

2.1 Tipos de Censura

Existem vários tipos de censuras entre elas podemos citar:

- **Censura de tipo I:** Ocorre quando o experimento é conduzido até um período de tempo pré-definido.
- **Censura de tipo II:** É aquela em que o estudo termina após ocorrer o evento de

interesse em um número pré-estabelecido.

- **Censura aleatória:** Acontece quando um indivíduo é retirado no decorrer do estudo sem ter ocorrido o evento de interesse.

O mecanismo de censura pode ser informativa e não informativa. Dizemos que a censura é não informativa, se a ocorrência desta é independente do mecanismo que provoca a falha. Por outro lado, suponhamos que um laboratório está interessado na eficácia de uma nova droga e no decorrer do experimento os responsáveis pelo estudo retiram aqueles indivíduos que apresentaram alguma complicação de saúde devido ao tratamento com esta nova droga, neste exemplo, estamos diante de uma censura informativa. Neste trabalho consideramos que o mecanismo de censura é não informativa.

O conjunto de dados que temos interesse em analisar consiste de n observações dos vetores $(T_1, \delta_1), (T_2, \delta_2), \dots, (T_n, \delta_n)$, sendo que T_i é o tempo observado para a i -ésima unidade, sendo que esta pode ter sido uma falha ou uma censura, ou seja, podemos definir T_i^0 o tempo de sobrevivência da i -ésima unidade e X_i o tempo até a censura da i -ésima unidade em experimento, então

$$T_i = \min\{T_i^0, X_i\}, \quad i = 1, \dots, n,$$

sendo T_1^0, \dots, T_n^0 variáveis aleatórias i.i.d. independente de X_1, \dots, X_n as quais são i.i.d. A variável indicadora δ_i é tal que $\delta_i = 0$, se a i -ésima observação é censurada e $\delta_i = 1$, se a i -ésima observação está associada a uma falha, a qual é representada da seguinte forma,

$$\delta_i = \begin{cases} 1, & \text{se } T_i^0 \leq X_i, \\ 0, & \text{se } T_i^0 > X_i. \end{cases}$$

2.2 Funções de Interesse

Seja T uma variável aleatória não negativa, contínua, representando o tempo de falha. Usualmente é especificada pela função densidade de probabilidade $f(t)$, função de sobrevivência $S(t)$ e função de risco $h(t)$.

Como o tempo de vida é não negativo, temos que $f(t) \geq 0$ para todo $t \geq 0$ e

$$\int_0^{\infty} f(u) du = 1,$$

com função de distribuição acumulada de T definida por

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u)du. \quad (2.1)$$

A função de sobrevivência é definida como a probabilidade de uma unidade sobreviver pelo menos até um instante t pré-estabelecido, isto é,

$$S(t) = P(T \geq t) = \int_t^\infty f(u)du = 1 - F(t). \quad (2.2)$$

Em decorrência de (2.1), a função de sobrevivência $S(t)$ apresenta as seguintes propriedades:

- i) é não crescente;
- ii) $S(0) = 1$;
- iii) $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$.

Como consequência da propriedade (iii), a função de sobrevivência definida em (2.2) é denominada função de sobrevivência própria.

A função de risco ou taxa de falha, é definida como o limite da probabilidade de um indivíduo falhar no intervalo de tempo $[t, t + \Delta t]$, dado que o indivíduo tenha sobrevivido até o instante t , e é dada por

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}.$$

Esta função pode ser interpretada com sendo a taxa de falha instantânea no tempo t . A função de risco descreve a distribuição do tempo de vida, ou seja, representa a forma como a taxa instantânea de falha muda com o tempo. Graficamente a função de risco pode apresentar comportamento, constante, crescente, decrescente e até mesmo formas não monótonas.

Algumas funções são usuais para descrever os tempos de vida, como por exemplo, a distribuição exponencial que apresenta forma de risco constante, a distribuição de Weibull com formas crescente, decrescente e constante. No entanto, estas distribuições não são capazes de modelar taxas de falha não monótonas, como em forma de banheira ou unimodal, o que são bem comuns em análise de sobrevivência. Com a proposta de obter uma distribuição que comporta as várias formas mencionadas, Carrasco *et al.* (2008)

propuseram a distribuição Weibull modificada generalizada (WMG), que é capaz de modelar funções de risco monótonas e também as não monótonas. Esta distribuição será apresentada com mais detalhes na Seção 2.4.

A partir das funções $f(t)$, $S(t)$ e $h(t)$, algumas relações matemáticas podem ser definidas:

$$\begin{aligned} f(t) &= -\frac{dS(t)}{dt} \\ S(t) &= \exp\{-H(t)\} \\ h(t) &= \frac{f(t)}{S(t)} \end{aligned} \quad (2.3)$$

$$H(t) = \int_0^t h(u)du, \quad (2.4)$$

esta última relação é denotada por função de risco acumulada. Desta forma, no conhecimento de uma das funções é possível encontrar as demais.

2.3 Estimador de Kaplan-Meier

Uma maneira de estimar a função de sobrevivência considerando um conjunto de dados com censuras, foi proposto por Kaplan & Meier (1958). Este método, não paramétrico, é o mais utilizado em estudos clínicos, e é também conhecido na literatura como estimador produto-limite. Este é uma adaptação da função de sobrevivência empírica, que considera tantos intervalos de tempo quanto forem o número de falhas distintas. Os limites dos intervalos de tempo são os tempos de falha da amostra. Considere:

- $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(k)}$, os k tempos distintos e ordenados de falha,
- d_j o número de falhas em $t_{(j)}$, $j = 1, \dots, k$,
- n_j o número de indivíduos em risco em $t_{(j)}$, ou seja, os indivíduos que não falharam e não censuraram até o instante imediatamente anterior a $t_{(j)}$.

O estimador de Kaplan-Meier (KM) é definido por:

$$\widehat{S}(t) = \prod_{j: t_j < t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right) = \prod_{j: t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j} \right). \quad (2.5)$$

A expressão (2.5) é uma função escada com degraus nos tempos observados de falha de tamanho $1/n$, em que n é o tamanho da amostra.

A Figura 2.1 ilustra a curva de sobrevivência estimada através de KM, em que os dados são referentes a um estudo clínico em que os pacientes são observados após a remoção de um melanoma maligno, no período de 1962 – 77. O conjunto de dados possui 205 indivíduos, sendo que 148 foram censurados no período observado. O tempo máximo de estudo foi de 5565 dias e a morte do paciente é o evento de interesse. Os dados de melanoma foram retirados do pacote *timereg* do programa R, (R Development Core Team, 2009).

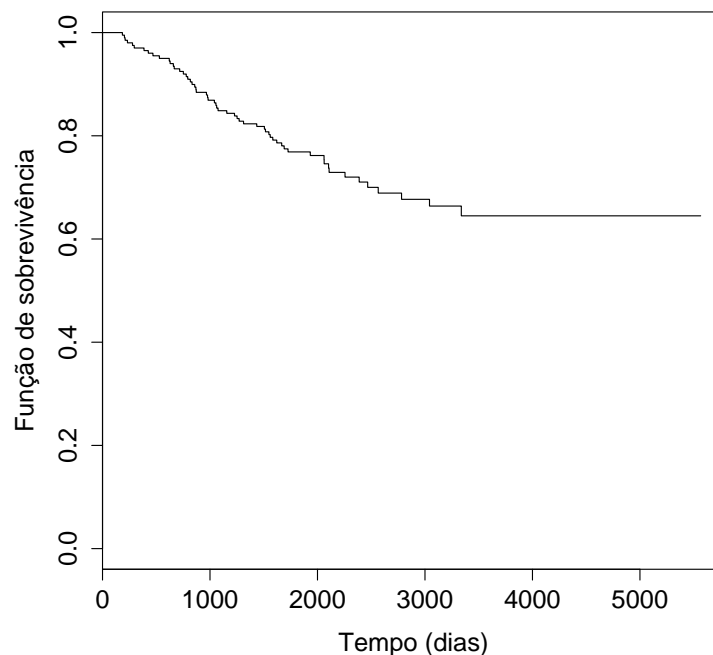


Figura 2.1: Estimativa de Kaplan-Meier para os dados de melanoma cutâneo.

Observamos na Figura 2.1 que após um determinado tempo a curva se estabiliza não havendo mais falhas, isto sugere que os indivíduos censurados no final do experimento possam ser imunes ao risco em questão ou foram curados durante o experimento. As técnicas usuais de sobrevivência não incorporam a fração de cura, desta forma, no Capítulo 3 será apresentado um modelo estatístico capaz de estimar a proporção de curados da população.

2.4 Modelos Probabilísticos

Nesta seção são apresentadas algumas distribuições de probabilidade que são utilizadas na modelagem de dados de sobrevivência, e em especial as distribuições que são consideradas neste trabalho.

2.4.1 Distribuição Weibull Modificada Generalizada

O tempo até a ocorrência de algum evento de interesse, em geral, pode ser acomodado por uma distribuição de probabilidade. Na literatura, várias distribuições têm sido utilizadas para descrever tempos de sobrevivência. A distribuição de Weibull é amplamente usada para modelar dados de sobrevivência e fenômenos com taxas de falha monótonas. No entanto, esta distribuição não apresenta flexibilidade para modelar taxas de falha não monótonas, tais como, em forma unimodal e banheira, o que são bem comuns em estudos biológicos e também nas engenharias.

Recentemente, novas classes de distribuições foram propostas baseadas em modificações da distribuição de Weibull com a finalidade de acomodar funções de risco não monótonas. Muitos modelos surgiram, como as distribuições exponencial exponenciada (Gupta & Kundu, 2001), Weibull exponenciada (Mudholkar & Srivastava, 1993) e Weibull modificada (Lai *et al.*, 2003), dentre outras. Pham & Lai (2007) apresentam uma boa revisão desses modelos.

A distribuição Weibull modificada generalizada (WMG) proposta por Carrasco *et al.* (2008), apresenta flexibilidade em acomodar diversas formas para a taxa de falha, podendo assim ser utilizada em uma variedade de problemas para modelar dados de sobrevivência. Outra característica desta distribuição é em apresentar vários sub modelos, como as distribuições exponencial, exponencial exponenciada, Weibull, Weibull exponenciada e Weibull modificada, dentre outras.

Uma variável aleatória não negativa e contínua T tem distribuição WMG com parâmetros $\sigma > 0$, $\gamma \geq 0$, $\lambda \geq 0$ e $\beta > 0$, se sua função densidade de probabilidade é dada por

$$f(t) = \frac{\sigma\beta t^{\gamma-1}(\gamma + \lambda t) \exp[\lambda t - \sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]}{\{1 - \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]\}^{1-\beta}},$$

em que σ é o parâmetro de escala, γ e β são parâmetros de forma e $\lambda \geq 0$.

A função de sobrevivência é dada por

$$S(t) = 1 - \{1 - \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]\}^\beta.$$

O termo $\exp(\lambda t)$ pode ser visto como um fator acelerador na sobrevivência, isto significa, conforme o tempo aumenta o parâmetro λ funciona como um fator de fragilidade na sobrevivência do indivíduo.

A função de risco é expressa por

$$h(t) = \frac{\sigma \beta t^{\gamma-1} (\gamma + \lambda t) \exp[\lambda t - \sigma t^\gamma \exp(\lambda t)] \{1 - \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]\}^{\beta-1}}{1 - \{1 - \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]\}^\beta}.$$

Uma característica da distribuição WMG é que sua função de risco acomoda diversas formas dependendo basicamente dos parâmetros de forma γ e β , com as seguintes propriedades:

- i) Para $\gamma \geq 1$, $0 < \beta < 1$ e $\forall t > 0$, $h(t)$ é crescente;
- ii) Para $0 < \gamma < 1$, $\beta > 1$ e $\forall t > 0$, $h(t)$ é decrescente;
- iii) Para $0 < \gamma < 1$ e $\beta \rightarrow \infty$, $h(t)$ é unimodal;
- iv) Se $\lambda = 0$, $\gamma > 1$ e $\gamma\beta < 1$, $h(t)$ tem forma de banheira;
- v) Quando $\beta = 1$, $h(t)$ tem forma de banheira.

Nas Figuras 2.2(a) e (b) apresentamos exemplos das funções de sobrevivência e de risco da distribuição WMG, respectivamente.

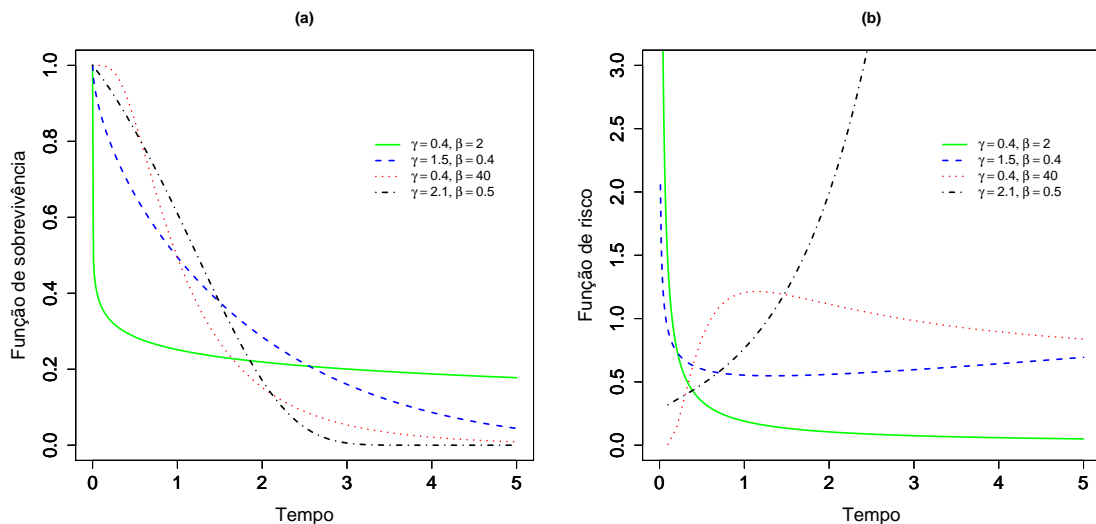


Figura 2.2: (a) Função de sobrevivência e (b) função de risco da distribuição WMG.

2.4.2 Modelos Especiais

A distribuição WMG apresenta como casos particulares alguns modelos listados abaixo, em que apresentamos a função de sobrevivência.

- **Modelo exponencial.** O modelo WMG com $\lambda = 0$, $\beta = 1$ e $\gamma = 1$ se reduz a

$$S(t) = \exp(-\sigma t).$$

- **Modelo Rayleigh.** Para $\lambda = 0$, $\beta = 1$ e $\gamma = 2$, obtemos

$$S(t) = \exp(-\sigma t^2).$$

- **Modelo Rayleigh generalizada.** Fixando $\lambda = 0$ e $\gamma = 2$, temos

$$S(t) = 1 - [1 - \exp(-\sigma t^2)]^\beta.$$

- **Modelo Weibull.** Para $\lambda = 0$ e $\beta = 1$, o modelo WMG se reduz a

$$S(t) = \exp(-\sigma t^\gamma).$$

- **Modelo exponencial exponenciada.** Se $\lambda = 0$ e $\gamma = 1$, temos

$$S(t) = 1 - [1 - \exp(-\sigma t)]^\beta.$$

- **Modelo Weibull exponenciada.** Se apenas $\lambda = 0$, obtemos

$$S(t) = 1 - [1 - \exp(-\sigma t^\gamma)]^\beta.$$

- **Modelo Weibull modificada.** A distribuição WMG com $\beta = 1$ se reduz a

$$S(t) = \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)].$$

2.5 Estimação por Máxima Verossimilhança

Segundo Colosimo & Giolo (2006), existem vários métodos de estimação, um dos mais conhecido é o método de mínimos quadrados, no entanto, este método é inapropriado para estudos de tempo de vida, devido a sua incapacidade de incorporar censuras no seu

processo de estimação. Para modelos de análise de sobrevivência o método mais utilizado é o de máxima verossimilhança, devido ao fato de o mesmo ser capaz de incorporar dados censurados, além de possuir propriedades ótimas para grandes amostras, como por exemplo, a normalidade assintótica dos estimadores de máxima verossimilhança.

Seja T uma variável aleatória representando o tempo de vida com função densidade de probabilidade $f(t; \boldsymbol{\theta})$, em que $\boldsymbol{\theta}$ é o vetor de parâmetros. A função de verossimilhança correspondente a uma amostra aleatória observada sem censura, é expressa por

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n f(t_i; \boldsymbol{\theta}). \quad (2.6)$$

A expressão (2.6) aponta que a contribuição de cada observação não censurada, ou seja completa, é dada pela função densidade do modelo probabilístico. No entanto, cada observação censurada nos informa que o tempo de falha ou de sobrevivência é maior que o tempo de censura observado, e portanto, a sua contribuição para $\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta})$ é dada pela função de sobrevivência $S(t)$. Assim, as observações da amostra aleatória podem ser divididas em dois conjuntos, as r primeiras são as não censuradas $\{1, 2, \dots, r\}$, e as $(n - r)$ seguintes são as censuradas $\{r + 1, r + 2, \dots, n\}$, para $r = 1, \dots, n$.

A função de verossimilhança com dados censurados, segundo Lawless (2002), assume a seguinte forma

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta}) \propto \prod_{i=1}^n [f(t_i; \boldsymbol{\theta})]^{\delta_i} [S(t_i; \boldsymbol{\theta})]^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^n [h(t_i; \boldsymbol{\theta})]^{\delta_i} S(t_i; \boldsymbol{\theta}), \quad (2.7)$$

em que δ_i é a variável indicadora de censura. A expressão (2.7) é válida para as censuras do tipo I, II, aleatória e também sob a suposição que o mecanismo de censura é não informativa.

Os estimadores de máxima verossimilhança são os valores de $\boldsymbol{\theta}$, que maximizam $\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta})$, ou de forma equivalente, $\ell(\boldsymbol{\theta}) = \log [\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta})]$. Os estimadores são encontrados resolvendo-se o sistema de equações

$$\mathbf{U}(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial \ell(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \mathbf{0}.$$

Algumas vezes, devido a complexidade da função de verossimilhança, o estimador de máxima verossimilhança não possui uma expressão fechada, desta forma a estimação

dos parâmetros deve ser realizada por algum procedimento numérico como por exemplo os implementados no sistema R.

2.6 Considerações Finais

Neste capítulo apresentamos a distribuição Weibull modificada generalizada e suas principais propriedades. Esta distribuição apresenta flexibilidade em acomodar taxas de falha monótonas (crescente, decrescente) e também as não monótonas (unimodal e em forma de banheira) o que são bem comuns em análise de sobrevivência.

Com o objetivo de analisar dados de sobrevivência com fração de cura, no Capítulo 3 abordaremos o modelo de mistura padrão que é baseado em Boag (1949) e Berkson & Gage (1952) para estimar a proporção de curados. Para os indivíduos em risco consideraremos que os tempos de vida seguem distribuição Weibull modificada generalizada.

Capítulo 3

Modelos de Longa Duração

Em estudos de análise de sobrevivência, o evento de interesse pode estar centrado em investigar a morte de um paciente, a ocorrência ou a recorrência de uma doença, o retorno de um prisioneiro liberado da prisão, o tempo de vida de um componente eletrônico, dentre outros.

Quando acontece de uma população ter um grande número de observações censuradas, há um indício de que nesta população exista uma fração de indivíduos que não estão sujeitos em experimentar o evento de interesse. Estes indivíduos são considerados (imunes ou curados) ao evento de interesse. Um indivíduo é considerado imune ou curado quando este não sofre o evento de interesse no tempo de observação definido, dessa maneira um indivíduo curado sempre tem sua observação censurada.

Nos modelos tradicionais de sobrevivência não são possíveis estimar a proporção de cura da população assim, são necessários modelos estatísticos que incorporam na modelagem estatística a fração de cura. Os modelos de longa duração têm grande importância em análise de dados de sobrevivência. Por isso, diferentes métodos para ajustar tais modelos têm surgido na literatura.

Muitos autores contribuíram para a teoria dos modelos de mistura de longa duração. O trabalho pioneiro foi apresentado por Boag (1949), que utilizou o método de máxima verossimilhança para estimar a proporção de sobreviventes em uma população de 121 mulheres com câncer de mama, experimento esse que teve a duração de 14 anos. Baseado na ideia de Boag (1949), Berkson & Gage (1952) propuseram um modelo de mistura, com o objetivo de estimar a proporção de curados numa população submetida a

um tratamento de câncer de estômago. Recentemente, modelos mais complexos de longa duração, Yakovlev *et al.* (1996), Chen *et al.* (1999), Ibrahim *et al.* (2001) e Rodrigues *et al.* (2009), dentre outros, surgiram com o objetivo de explicar melhor os efeitos biológicos envolvidos.

Encontramos diversas aplicações dos modelos de longa duração em áreas tais como, estudos biomédicos, financeiros, criminologia, demografia, confiabilidade industrial, mercado, dentre outras. Por exemplo, em dados biomédicos um evento de interesse pode ser a morte do paciente, na qual pode ocorrer devido a recorrência do tumor. Quando se trabalha com dados financeiros, um evento de interesse pode ser o desligamento do cliente de um banco devido a vários motivos. Já em dados de criminologia, o evento de interesse pode ser a reincidência no crime. Em confiabilidade industrial, os modelos de longa duração são utilizados para verificar a proporção da vida dos componentes que são colocados em teste no tempo zero e expostos a vários regimes de tensão ou uso. Na área de mercado, os imunes são considerados os indivíduos que nunca comprarão um determinado produto. Ver por exemplo, Meeker & Escobar (1998), Anscombe (1961), Farewell (1977), Goldman (1984), Broadhurst & Maller (1991).

3.1 Modelo de Mistura Padrão

O modelo de mistura padrão proposto por Berkson & Gage (1952) é um dos mais conhecidos na análise de sobrevivência para ajustar dados de longa duração. Este consiste de uma mistura de distribuições paramétricas, sendo uma função de sobrevivência imprópria considerada para a população total (curados e não curados) e uma função de sobrevivência própria para a parte da população formada pelos não curados.

O modelo de mistura padrão é derivado considerando uma variável de Bernoulli não observável M_i aos indivíduos que estão em risco e para os que não estão em risco, em que

$$M_i = \begin{cases} 0, & \text{se o indivíduo } i \text{ não está em risco,} \\ 1, & \text{se o indivíduo } i \text{ está em risco,} \end{cases} \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

com $P(M_i = 0) = 1 - p_0$ e $P(M_i = 1) = p_0$.

Como existem duas subpopulações (curados e não curados) a função de sobre-

vivência para os indivíduos não curados, $S(t)$, é própria, no entanto, para os indivíduos curados a função de sobrevivência é imprópria, já que seus tempos de vida são infinitos.

Desta forma, considerando T uma variável aleatória não negativa e contínua, representando o tempo de vida, sabemos que

$$P(T > t | M_i = 1) = S(t) \quad \text{e} \quad P(T > t | M_i = 0) = 1.$$

A probabilidade de o tempo de vida ser maior que um determinado tempo t , independente do grupo a que ele pertença é dada por

$$\begin{aligned} S_{pop}(t) &= P(T > t) \\ &= P(T > t | M_i = 0)P(M_i = 0) + P(T > t | M_i = 1)P(M_i = 1) \\ &= 1 - p_0 + p_0S(t). \end{aligned}$$

Assim, a função de sobrevivência populacional é dada por

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 + p_0S(t), \quad (3.1)$$

em que $S(\cdot)$ representa a função de sobrevivência própria associada aos indivíduos em risco.

A função (3.1) possui as seguintes propriedades:

- i) Se $p_0 = 1$, então $S_{pop}(t) = S(t)$;
- ii) $S_{pop}(0) = 1$;
- iii) $S_{pop}(t)$ é decrescente;
- iv) $\lim_{t \rightarrow \infty} S_{pop}(t) = 1 - p_0$.

A propriedade (iv) retrata o fato de a função de sobrevivência populacional ser imprópria, pois a curva de sobrevivência estabiliza em $1 - p_0$, justamente a proporção de curados da população.

A função densidade imprópria é

$$f_{pop}(t) = -\frac{dS_{pop}(t)}{dt} = p_0f(t), \quad (3.2)$$

em que $f(\cdot)$ representa a função de densidade própria relativa ao grupo dos indivíduos em risco. Com função de risco populacional dada por

$$h_{pop}(t) = \frac{f_{pop}(t)}{S_{pop}(t)} = \frac{p_0f(t)}{1 - p_0 + p_0S(t)}. \quad (3.3)$$

De (3.3) a função de risco própria é dada por

$$h(t) = \frac{S_{pop}(t)h_{pop}(t)}{(1-p_0)S(t)} = \left[\frac{S_{pop}(t)}{S_{pop}(t) - (1-p_0)} \right] h_{pop}(t). \quad (3.4)$$

Como $\{S_{pop}(t)/[S_{pop}(t)-(1-p_0)]\} > 1$, tem-se que $h_{pop}(t) < h(t)$, ou seja, a função de risco da população é limitada pela função de risco de base. De (3.4) decorre que $h(t)$ não possui a propriedade de riscos proporcionais, uma vez que $\{S_{pop}(t)/[S_{pop}(t)-(1-p_0)]\}$ sempre dependerá de t . Observe ainda de (3.3) que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} h_{pop}(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{p_0 f(t)}{S_{pop}(t)} = \left(\frac{p_0}{1-p_0} \right) \lim_{t \rightarrow \infty} f(t) = 0. \quad (3.5)$$

O resultado em (3.5) revela à medida que o tempo aumenta, o risco da população converge para o valor zero, isto confirma o fato da curva de sobrevivência populacional estabilizar em um determinado valor (fração de cura), indicando que uma parcela dos indivíduos em estudo não falharam e possivelmente eles foram curados durante o experimento.

3.2 Modelo de Mistura Padrão Weibull Modificada Generalizada

Nesta seção formulamos o modelo de mistura padrão utilizando a distribuição Weibull modificada generalizada apresentada no capítulo anterior para, em um cenário de longa duração, modelar o tempo de vida de indivíduos sob risco.

O modelo de mistura padrão Weibull modificada generalizada (MWMG) é definido admitindo-se que o tempo de vida dos indivíduos em risco seguem uma distribuição WMG com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta} = (\sigma, \gamma, \lambda, \beta)'$. Substituindo (2.6) em (3.1) obtemos a função de sobrevivência populacional dada por

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 + p_0 \left(1 - \{1 - \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]\}^\beta \right) \quad (3.6)$$

simplificando (3.6) obtemos,

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 \{1 - \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]\}^\beta \quad (3.7)$$

Perdoná (2006) com o objetivo de obter generalizações de modelos de riscos mais flexíveis, definiu-se o modelo geral de longa duração exponenciada dada por

$$h(t; p_0, \beta, \boldsymbol{\eta}) = \frac{p_0 \beta \frac{\partial [1-g(t; \boldsymbol{\eta})]}{\partial t}}{1 - p_0 [1 - g(t; \boldsymbol{\eta})]^\beta} [1 - g(t; \boldsymbol{\eta})]^{\beta-1},$$

em que $g(t; \boldsymbol{\eta})$ é uma função sempre positiva e sua primeira derivada é negativa, isto é, uma função monótona decrescente, $\boldsymbol{\eta}$ é o vetor de parâmetros de $g(\cdot)$, β é o parâmetro de forma e $0 < p_0 < 1$.

O modelo geral (3.8) particulariza muitos modelos novos e modelos usuais baseados na distribuição de Weibull. A função de sobrevivência com longa duração é dada por

$$S(t, p_0, \boldsymbol{\eta}) = 1 - p_0 [1 - g(t, \boldsymbol{\eta})]^\beta \quad (3.8)$$

Observe quando $g(t, \boldsymbol{\eta} = [\sigma, \gamma, \lambda]) = \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]$ tem-se a função de sobrevivência dada em (3.7), ou seja, o modelo de mistura padrão Weibull modificada generalizada é um caso particular do modelo geral (3.8).

Utilizando a função de sobrevivência populacional (3.6) a função de densidade imprópria é dada por

$$f_{pop}(t) = \frac{p_0 \sigma \beta t^{\gamma-1} (\gamma + \lambda t) \exp[\lambda t - \sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]}{\{1 - \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]\}^{1-\beta}} \quad (3.9)$$

com função de risco imprópria

$$h_{pop}(t) = \frac{p_0 \sigma \beta t^{\gamma-1} (\gamma + \lambda t) \exp\{\lambda t - \sigma t^\gamma \exp(\lambda t)\} [1 - \exp\{-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)\}]^{\beta-1}}{1 - p_0 \{1 - \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)]\}^\beta}.$$

3.2.1 Modelos Especiais

O modelo proposto abrange como casos particulares alguns modelos listados abaixo, em que apresentamos a função de sobrevivência populacional.

- **Modelo de mistura padrão exponencial (ME).** O modelo MWMG com $\lambda = 0$, $\beta = 1$ e $\gamma = 1$ se reduz a

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 + p_0 \exp(-\sigma t).$$

• **Modelo de mistura padrão Rayleigh (MR).** Para $\lambda = 0$, $\beta = 1$ e $\gamma = 2$, a função de sobrevivência MWMG se reduz a

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 + p_0 \exp(-\sigma t^2).$$

• **Modelo de mistura padrão Rayleigh generalizada (MRG).** Fixando $\lambda = 0$ e $\gamma = 2$, o modelo MWMG se reduz a

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 [1 - \exp(-\sigma t^2)]^\beta.$$

• **Modelo de mistura padrão Weibull (MW).** Para $\lambda = 0$ e $\beta = 1$, o modelo MWMG se reduz a

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 + p_0 \exp(-\sigma t^\gamma). \quad (3.10)$$

• **Modelo de mistura padrão exponencial exponenciada (MEE).** Se $\lambda = 0$ e $\gamma = 1$, obtemos

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 [1 - \exp(-\sigma t)]^\beta.$$

• **Modelo de mistura padrão Weibull exponenciada (MWE).** Se apenas $\lambda = 0$ o modelo MWMG se reduz

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 [1 - \exp(-\sigma t^\gamma)]^\beta.$$

• **Modelo de mistura padrão Weibull modificada (MWM).** O modelo MWMG com $\beta = 1$ se reduz a

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 + p_0 \exp[-\sigma t^\gamma \exp(\lambda t)].$$

Uma questão importante quando se trabalha com o modelo de mistura padrão é quanto a identificabilidade do modelo. Neste trabalho consideramos que a função de sobrevivência própria é especificada parametricamente e p_0 é um parâmetro. Nestas condições, no trabalho de Li *et al.* (2001) eles mostraram que o modelo de mistura padrão é identificável.

Podemos incluir como uma vantagem do modelo de mistura padrão a sua identificabilidade no caso em que a função de sobrevivência $S(t)$, é especificada através de uma distribuição de probabilidade.

3.3 Inferência

Para a inferência dos parâmetros do modelo, adotamos procedimentos clássicos em que a função de verossimilhança é descrito a seguir.

3.3.1 Função de Verossimilhança

Considerando que n indivíduos foram observados, o conjunto de dados observados é composto por dois vetores $\mathbf{t} = (t_1, \dots, t_n)'$ e $\boldsymbol{\delta} = (\delta_1, \dots, \delta_n)'$, em que δ_i é uma variável indicadora de censura, sendo $\delta_i = 0$ se o indivíduo for censurado e $\delta_i = 1$ caso contrário. Sejam $\mathbf{D} = (\mathbf{t}, \boldsymbol{\delta})$ o conjunto de dados observado e $\boldsymbol{\vartheta} = (p_0, \boldsymbol{\theta})'$ o vetor de parâmetros a ser estimado. A contribuição de cada indivíduo para a verossimilhança é dada pela função densidade se o indivíduo apresentou o evento de interesse e pela função de sobrevivência se o indivíduo foi censurado. Sendo assim, temos que a função de verossimilhança para o modelo de mistura padrão é dada por

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(\boldsymbol{\vartheta}; \mathbf{D}) &\propto \prod_{i=1}^n [f_{pop}(t_i; \boldsymbol{\vartheta})]^{\delta_i} [S_{pop}(t_i; \boldsymbol{\vartheta})]^{1-\delta_i} \\ &\propto \prod_{i=1}^n [p_0 f(t_i; \boldsymbol{\theta})]^{\delta_i} [1 - p_0 + p_0 S(t_i; \boldsymbol{\theta})]^{1-\delta_i}, \end{aligned} \quad (3.11)$$

e a função log-verossimilhança é dada por

$$\ell(\boldsymbol{\vartheta}; \mathbf{D}) \propto \sum_{i=1}^n \log \{ [f_{pop}(t_i; \boldsymbol{\vartheta}, \mathbf{D})]^{\delta_i} [S_{pop}(t_i; \boldsymbol{\vartheta}, \mathbf{D})]^{1-\delta_i} \}. \quad (3.12)$$

É importante observar que a função de verossimilhança em (3.11) não exprime a distribuição conjunta dos dados. Esta verossimilhança é marginal em relação ao número de causas para a ocorrência da falha, que não é observável. Em Rodrigues *et al.* (2008) é apresentado um teorema que justifica este fato.

O teorema é formulado para o modelo unificado, em que modela M causas competindo para a falha. Quando a variável aleatória latente M possui uma distribuição de Bernoulli, tem-se como caso particular o modelo de mistura padrão, em que apresenta somente uma causa de falha. A versão desse teorema para o modelo de mistura padrão está apresentada a seguir.

Teorema 3.1 *A função de verossimilhança em (3.11) é uma função de verossimilhança marginal.*

Demonstração: A função de verossimilhança do modelo unificado é dada por

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\vartheta}; \mathbf{D}) \propto \sum_{\mathbf{m}} \prod_{i=1}^n \{S(t_i; \boldsymbol{\theta})\}^{m_i - \delta_i} \{m_i f(t_i; \boldsymbol{\theta})\}^{\delta_i} P(M_i = m_i),$$

em que M_i é o número de causas as quais o indivíduo i está exposto. Temos somente uma causa de falha, pois estamos considerando uma variável de Bernoulli. A demonstração considera as seguintes situações:

- $\delta_i = 0$

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(\boldsymbol{\vartheta}; \mathbf{t}) &\propto \sum_{\mathbf{m}} \prod_{i=1}^n \{S(t_i; \boldsymbol{\theta})\}^{m_i} P(M_i = m_i) \\ &= \prod_{i=1}^n \sum_{\mathbf{m}} \{S(t_i; \boldsymbol{\theta})\}^{m_i} P(M_i = m_i) \\ &= \prod_{i=1}^n \{P(M_i = 0) + S(t_i; \boldsymbol{\theta})P(M_i = 1)\} \\ &= \prod_{i=1}^n \{1 - p_0 + p_0 S(t_i; \boldsymbol{\theta})\} = \prod_{i=1}^n S_{pop}(t_i; \boldsymbol{\vartheta}). \end{aligned}$$

- $\delta_i = 1$

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(\boldsymbol{\vartheta}; \mathbf{t}) &\propto \sum_{\mathbf{m}} \prod_{i=1}^n \{S(t_i; \boldsymbol{\theta})\}^{m_i - 1} m_i f(t_i; \boldsymbol{\theta}) P(M_i = m_i) \\ &= \prod_{i=1}^n \sum_{\mathbf{m}} \{S(t_i; \boldsymbol{\theta})\}^{m_i - 1} m_i f(t_i; \boldsymbol{\theta}) P(M_i = m_i) \\ &= \prod_{i=1}^n f(t_i; \boldsymbol{\theta}) P(M_i = 1) \\ &= \prod_{i=1}^n p_0 f(t_i; \boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n f_{pop}(t_i; \boldsymbol{\vartheta}). \end{aligned}$$

Combinando as duas situações obtemos o resultado enunciado. ■

3.3.2 Estimação por Máxima Verossimilhança

As estimativas de máxima verossimilhança (EMV) de $\hat{\boldsymbol{\vartheta}} = (\hat{p}_0, \hat{\sigma}, \hat{\gamma}, \hat{\lambda}, \hat{\beta})'$, podem ser obtidas com a solução simultânea de $\mathbf{U}(\boldsymbol{\vartheta}) = \mathbf{0}$, em que

$$\mathbf{U}(\boldsymbol{\vartheta}) = \frac{\partial \ell(\boldsymbol{\vartheta}; \mathbf{D})}{\partial \boldsymbol{\vartheta}},$$

é o vetor score. As propriedades assintóticas dos estimadores de máxima verossimilhança são necessárias para construir intervalos de confiança dos parâmetros do modelo, utilizando do fato que $\hat{\boldsymbol{\vartheta}} = (\hat{\vartheta}_1, \hat{\vartheta}_2, \dots, \hat{\vartheta}_m)'$ tem distribuição normal assintótica multivariada sob certas condições de regularidade com média $\boldsymbol{\vartheta}$ e matriz de variâncias e covariâncias $\mathbf{I}^{-1}(\boldsymbol{\vartheta})$, em que $\mathbf{I}(\boldsymbol{\vartheta}) = -E \left[\ddot{\mathcal{L}}(\boldsymbol{\vartheta}) \right]$, tal que, $\ddot{\mathcal{L}}(\boldsymbol{\vartheta}) = \partial^2 \ell(\boldsymbol{\vartheta}) / \partial \boldsymbol{\vartheta} \partial \boldsymbol{\vartheta}'$.

O cálculo da matriz informação de Fisher $\mathbf{I}(\boldsymbol{\vartheta})$ é complicado devido à presença de censura, assim pode-se utilizar alternativamente a matriz $-\ddot{\mathcal{L}}(\boldsymbol{\vartheta})$ avaliada em $\boldsymbol{\vartheta} = \hat{\boldsymbol{\vartheta}}$, denominada matriz de informação de Fisher observada, que é um estimador consistente de $\mathbf{I}(\boldsymbol{\vartheta})$.

O intervalo de confiança assintótico para ϑ_j , $j = 1, \dots, m$ com $(1 - \varphi)100\%$ de confiança é dado por

$$\hat{\vartheta}_j \pm z_{\varphi/2} \sqrt{I_{jj}^{-1}},$$

em que I_{jj}^{-1} é o elemento (j, j) da matriz $\mathbf{I}^{-1}(\boldsymbol{\vartheta})$ e $z_{\varphi/2}$ é o quantil $\varphi/2$ de uma distribuição normal padronizada.

Apesar de a distribuição WMG ser mais flexível do que as distribuições Weibull modificada e Weibull exponenciada devemos investigar qual delas fornece o melhor ajuste aos dados. Para testar a hipótese $H_0 : \boldsymbol{\vartheta} = \boldsymbol{\vartheta}_0$, podemos utilizar a estatística da razão de verossimilhanças (RV)

$$\Lambda = 2 \left[\ell(\hat{\boldsymbol{\vartheta}}) - \ell(\hat{\boldsymbol{\vartheta}}_0) \right], \quad (3.13)$$

sendo que Λ tem distribuição assintótica $\chi_{(m-k)}^2$, em que k é o número de parâmetros de $\boldsymbol{\vartheta}_0$ e $\hat{\boldsymbol{\vartheta}}_0$ maximiza a verossimilhança sob H_0 (Casella & Berger, 2002).

O principal interesse é testar o modelo de mistura padrão Weibull exponenciada (hipótese nula), contra um modelo mais abrangente dado pelo modelo MWMG (hipótese alternativa). A distribuição Weibull exponenciada é um caso particular da distribuição WMG quando $\lambda = 0$, o que faz com que as condições de regularidade não sejam satisfeitas e, então, a aproximação por uma distribuição qui-quadrado não necessariamente se aplica. Para avaliar a viabilidade desta aproximação, construímos diversas réplicas de conjuntos de dados sob o modelo de mistura padrão Weibull exponenciada e comparamos a estatística da RV com a distribuição $\chi_{(1)}^2$. É esperado que a taxa de rejeição da hipótese nula não ultrapasse o nível de significância do teste. Analisamos também, o poder do teste da razão

de verossimilhanças simulando conjuntos de dados construídos sob a hipótese alternativa para diferentes valores de λ . Realizamos também, replicações de conjuntos de dados do modelo MWMG e fizemos testes de hipóteses dos principais sub modelos verificando a taxa de rejeição da hipótese nula. Os resultados serão apresentados na Seção 3.4.

3.3.3 Comparação de Modelos

Devemos ser cautelosos na escolha de um modelo estatístico para representar os dados. O modelo MWMG engloba diversos casos particulares e devemos verificar se um modelo mais simples pode ser considerado. Devemos testar hipóteses tais como estão apresentadas na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Testes de hipóteses

Modelo	H_0
Exponencial	$\lambda = 0, \beta = 1, \gamma = 1$
Rayleigh	$\lambda = 0, \beta = 1, \gamma = 2$
Rayleigh generalizada	$\lambda = 0, \gamma = 2$
Weibull	$\lambda = 0, \beta = 1$
Exponencial exponenciada	$\lambda = 0, \gamma = 1$
Weibull exponenciada	$\lambda = 0$
Weibull modificada	$\beta = 1$

Existem na literatura diversas metodologias que se propõem a analisar a adequabilidade do modelo, além de, dentre uma coleção deles, selecionar o melhor. Dentre as várias técnicas existentes podemos destacar o AIC (Akaike Information Criterion), Akaike (1974) e o BIC (Bayesian Information Criterion), Schwarz (1978), que são definidos, respectivamente, por

$$\text{AIC} = -2\ell(\hat{\boldsymbol{\vartheta}}) + 2d \quad \text{e} \quad \text{BIC} = -2\ell(\hat{\boldsymbol{\vartheta}}) + d \log(n)$$

em que $\ell(\hat{\boldsymbol{\vartheta}})$ representa o máximo da função de log-verossimilhança, d é o número de parâmetros do modelo e n é o número de observações em estudo. Melhores modelos correspondem a menores valores de AIC e BIC.

Os dois critérios apresentados, AIC e BIC, têm como objetivo introduzir a complexidade do modelo no critério de seleção, pois são critérios que “penalizam” a verossimilhança.

3.4 Estudo de Simulação

Com o objetivo de verificar se o procedimento assintótico é válido para pequenos e moderados tamanhos de amostras, $n = 30, 50, 100$ e 300 foram efetuados diversos estudos de simulações. Consideramos que o tempo de ocorrência do evento de interesse segue distribuição WMG com parâmetros $\sigma = 2$, $\gamma = 5$, $\lambda = 3$, $\beta = 5$ e proporção de não curados $p_0 = 0,5$. Para o estudo consideramos distribuição exponencial com média 10 para o tempo de censura. Foram realizadas $k = 1000$ simulações, sendo que em cada etapa determinamos as estimativas de máxima verossimilhança através do algoritmo numérico *optim* implementado no sistema R. O erro quadrático médio (EQM) das estimativas também foram calculados. Consideramos como valores iniciais para o processo de otimização os valores pré-fixados. As simulações que não convergiram foram descartadas. Foi também obtido o intervalo de confiança de 95% para cada parâmetro baseado na teoria assintótica e verificado se o intervalo de confiança continha o verdadeiro valor do parâmetro com o objetivo de obtermos a probabilidade de cobertura (PC) dos intervalos de confiança para cada parâmetro.

Considerando que a simulação pode ser vista como uma amostra de uma distribuição Binomial($k, 0,95$), então podemos testar a igualdade das probabilidades de cobertura empírica com o valor nominal de 0,95. Um teste para a igualdade de proporções pode ser construído de (Casella & Berger, 2002)

$$Z = \frac{\hat{p} - p^*}{\sqrt{\frac{p^*(1-p^*)}{k}}} \rightarrow N(0, 1),$$

em que \hat{p} é a probabilidade de cobertura observada. Supondo um nível de significância de 5%, a região crítica do teste, delimitada por η_1 e η_2 , é obtida de

$$P(\eta_1 < \hat{p} < \eta_2 | p^* = 0,95) = 0,95,$$

isto é,

$$P \left(\frac{\eta_1 - 0,95}{\sqrt{\frac{0,05 \times 0,95}{1000}}} < Z < \frac{\eta_2 - 0,95}{\sqrt{\frac{0,05 \times 0,95}{1000}}} \right) = 0,95,$$

em que obtemos $\eta_1 = 0,936$ e $\eta_2 = 0,964$. Logo, rejeitamos a igualdade entre as proporções para as coberturas observadas fora do intervalo $(0,936; 0,964)$.

Os tempos observados e a variável indicadora de censura são geradores como segue abaixo.

1. Gerar $M_i \sim \text{Bernoulli}(p_0)$;
2. Se $M_i = 0$, então $y_i = \infty$. Caso contrário, gerar $u_i \sim U(1 - p_0, 1)$;
3. Determinar $y_i^\gamma e^{\lambda y_i} + \frac{1}{\sigma} \log \left[1 - \left(\frac{1 - u_i}{1 - p_0} \right)^{\frac{1}{\beta}} \right] = 0$;
4. Gerar $c_i \sim \text{Exp}(0, 1)$ e fazer $t_i = \min\{y_i, c_i\}$;
5. Se $y_i < c_i$, então $\delta_i = 1$, caso contrário, $\delta_i = 0$, para $i = 1, \dots, n$.

A Tabela 3.2 apresenta a média das estimativas, o erro quadrático médio, a probabilidade de cobertura e a amplitude média dos intervalos. Os resultados mostram que as médias das estimativas não foram muito afetadas pelo aumento no tamanho da amostra, mesmo com amostra pequena a média das estimativas ficaram próximas dos valores verdadeiros. Observamos ainda que a probabilidade de cobertura dos intervalos de confiança de 95% para os parâmetros atingem o valor nominal esperado para $n = 300$. Já para o parâmetro p_0 observamos para $n \geq 30$ que as probabilidades de cobertura encontram-se em um nível nominal esperado.

Tabela 3.2: Resultados das simulações com o modelo MWMG para $p_0 = 0,5$, $\sigma = 2$, $\gamma = 5$, $\lambda = 3$ e $\beta = 5$.

Tamanho da amostra (n)	Parâmetros	Média	EQM	PC	Amplitude
30	p_0	0,498	0,009	0,936	0,362
	σ	1,985	0,102	0,927	1,203
	γ	5,576	1,742	0,822	4,735
	λ	3,355	0,725	0,788	2,993
	β	5,203	2,074	0,771	5,328
50	p_0	0,497	0,005	0,947	0,281
	σ	1,973	0,009	0,936	1,037
	γ	5,434	1,116	0,861	3,439
	λ	3,261	0,437	0,841	2,167
	β	5,072	1,758	0,802	4,419
100	p_0	0,499	0,003	0,946	0,202
	σ	1,985	0,049	0,947	0,901
	γ	5,238	0,476	0,903	2,548
	λ	3,147	0,189	0,885	1,588
	β	5,012	1,013	0,905	3,829
300	p_0	0,500	0,001	0,945	0,116
	σ	1,987	0,029	0,963	0,655
	γ	5,103	0,183	0,955	1,533
	λ	3,060	0,071	0,945	0,971
	β	4,970	0,574	0,938	2,893

A Figura 3.1 apresenta as probabilidades de cobertura versus o tamanho da amostra para os intervalos de confiança dos parâmetros do modelo.

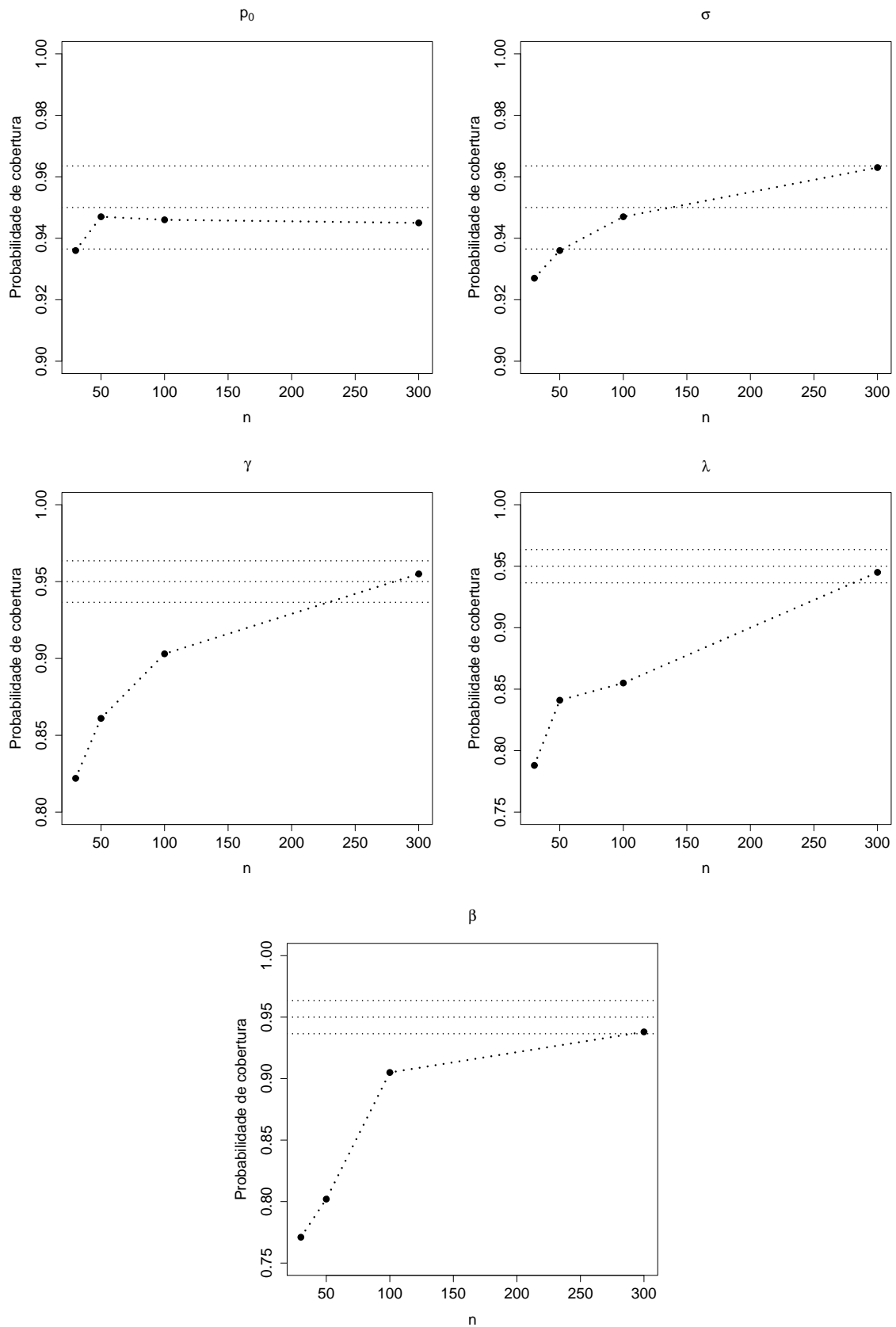


Figura 3.1: Probabilidade de cobertura dos intervalos de 95% versus o tamanho da amostra. Os valores 0,936 e 0,964 correspondem respectivamente aos limites inferiores e superiores do intervalo de 95% da probabilidade de cobertura de 0,95.

A performance da estatística da razão de verossimilhanças apresentada em (3.13) foi testada com nível de significância nominal de 5%, na comparação do modelo MWE contra o modelo MWMG. Para isso, foram calculados o poder do teste e o tamanho do teste para diferentes valores do parâmetro λ e diferentes tamanhos amostrais, $n = 30, 50, 100$ e 300 . Para cada tamanho amostral foram geradas 1000 amostras. Os resultados apresentados na Tabela 3.3 nos permitem concluir, como esperado, conforme o valor de λ aproxima de zero, maior dificuldade há em distinguir entre um modelo e outro. Tal dificuldade é suprida com o aumento do número de observações. A taxa de rejeição da hipótese nula (MWE) fica abaixo de 5% quando a hipótese alternativa converge para o modelo MWE. Analogamente, 1000 réplicas do conjunto de dados sob o modelo MWE foram construídas para analisar o desempenho da estatística RV na comparação do modelo MWE contra o modelo proposto. Como mostra na Tabela 3.4 a taxa de rejeição da hipótese nula ficou abaixo do nível de significância de 5% para $n = 30, 50, 100$ e atingiu o nível de significância esperado teoricamente para $n = 300$.

Tabela 3.3: Taxas de rejeição da hipótese nula na comparação do modelo MWE contra o modelo MWMG para $p_0 = 0,5$, $\sigma = 2$, $\gamma = 5$ e $\beta = 5$.

Tamanho da amostra (n)	$\lambda = 3$	$\lambda = 2$	$\lambda = 1$	$\lambda = 0,5$	$\lambda = 0,2$
30	0,697	0,211	0,002	0,001	0,001
50	0,889	0,248	0,002	0,001	0,001
100	0,917	0,356	0,002	0,002	0,001
300	0,999	0,487	0,002	0,002	0,001

Tabela 3.4: Taxas de rejeição da hipótese nula na comparação do modelo MWMG contra o modelo MWE para $p_0 = 0,5$, $\sigma = 2$, $\gamma = 5$ e $\beta = 5$.

$n = 30$	$n = 50$	$n = 100$	$n = 300$
0,001	0,002	0,01	0,045

Realizamos ainda, outros testes de hipóteses com o objetivo de avaliar a taxa de rejeição de um modelo especial (hipótese nula) contra o modelo MWMG. Os resultados são apresentados nas Tabelas 3.5 e 3.6.

Tabela 3.5: Taxas de rejeição da hipótese nula na comparação do modelo MWM contra o modelo MWMG para $p_0 = 0,5$, $\sigma = 2$, $\gamma = 5$ e $\lambda = 3$.

Tamanho da amostra (n)	$\beta = 1,1$	$\beta = 1,5$	$\beta = 2$	$\beta = 3$	$\beta = 5$	$\beta = 10$
30	0,006	0,011	0,013	0,038	0,087	0,235
50	0,015	0,030	0,046	0,088	0,179	0,425
100	0,033	0,066	0,129	0,241	0,424	0,647
300	0,046	0,176	0,351	0,664	0,884	0,996

Podemos concluir com base nos resultados apresentado na Tabela 3.5 quanto menor o valor de β , maior é a dificuldade em distinguir entre os modelos. Essa dificuldade é suprida conforme aumentamos o tamanho amostral e o valor do parâmetro β .

Tabela 3.6: Taxas de rejeição da hipótese nula na comparação do modelo MWE contra o modelo MWMG para $p_0 = 0,5$, $\sigma = 2$, $\gamma = 5$ e $\lambda = 3$.

Tamanho da amostra (n)	$\beta = 1,1$	$\beta = 1,5$	$\beta = 2$	$\beta = 3$	$\beta = 5$	$\beta = 10$
30	0,280	0,289	0,362	0,519	0,697	0,874
50	0,424	0,480	0,567	0,732	0,889	0,972
100	0,589	0,632	0,717	0,825	0,917	0,955
300	0,975	0,991	0,989	0,992	0,999	1

Os resultados apresentado na Tabela 3.6 observamos para amostra pequena, moderada e valor de β pequeno, existe uma dificuldade em distinguir os modelos, no entanto, para $n = 300$ essa dificuldade não existe. Os resultados das taxas de rejeição da hipótese nula na comparação dos modelos MRG, MR, MEE, MW e ME contra o modelo MWMG apresentaram em cada caso, taxa de rejeição próximos de um, ou seja, os sub modelos não são adequados, indicando assim, que o modelo MWMG é mais adequado para este estudo.

3.5 Dados Artificiais

Para a construção dos dados supomos que há 200 unidades em estudo. Atribuímos $p_0 = 0,5$ e consideramos que os tempos de falha das unidades em risco seguem uma

distribuição WMG com parâmetros $\sigma = 0,01$, $\gamma = 5$, $\lambda = 3$ e $\beta = 3$. Para o tempo de censura, suponhamos distribuição exponencial com média 10.

O procedimento de geração da amostra e estimação dos parâmetros foram obtidos como no estudo de simulação. A Tabela 3.7 apresenta os resultados e nos permite concluir que a proporção de cura estimada é de aproximadamente 0,514. O desvio padrão de cada estimativa foi calculado através da matriz hessiana estimada. Observamos ainda na Tabela 3.7 que os valores estimados estão próximos aos verdadeiros valores dos parâmetros, assim como os intervalos de confiança de 95% contêm os verdadeiros valores dos parâmetros.

Tabela 3.7: Estimativa dos parâmetros para o modelo MWMG.

Parâmetros	Verdadeiro valor	EMV	Desvio padrão	IC (95%)
p_0	0,5	0,486	0,038	(0,415 ; 0,561)
σ	0,01	0,009	0,004	(0,001 ; 0,017)
γ	5	4,994	0,227	(4,549 ; 5,439)
λ	3	2,970	0,324	(2,335 ; 3,605)
β	3	2,989	0,553	(1,905 ; 4,073)

3.6 Dados de Melanoma Cutâneo

Analizamos os dados referentes a um estudo clínico em que os pacientes são observados após a remoção de um melanoma maligno, no período de 1962–77. O conjunto de dados possui 205 indivíduos, sendo que 72% são censurados. O tempo máximo de observação foi de 5565 dias e a morte do paciente é o evento de interesse. Neste estudo temos o interesse em estimar a proporção de cura da população. A curva de sobrevivência estimada através de Kaplan-Meier é apresentada na Figura 2.1.

Antes de ajustarmos o modelo devemos identificar o comportamento da função de risco dos tempos observados. Utilizamos um método gráfico baseado no TTT plot (tempo total em teste) Aarset (1985). A versão empírica do gráfico TTT plot é dado por

$$G(r/n) = \frac{\sum_{i=1}^r Y_{i:n} - (n-r)Y_{r:n}}{\sum_{i=1}^r Y_{i:n}},$$

em que $r = 1, \dots, n$ e $Y_{i:n}$ representam as estatísticas de ordem da amostra.

A função de risco cresce (decrece) se o gráfico TTT plot é côncavo (convexo). Se o gráfico aproxima de uma linha diagonal temos função de risco constante e, se a curvatura é côncava e depois convexo, o risco tem forma unimodal. Se o gráfico apresentar curvatura convexo e depois côncava a função de risco tem forma de banheira. O gráfico TTT plot é apenas uma condição suficiente e não necessária para indicar o formato da função de risco, e será utilizado como um indicador de seu comportamento. Na Figura 3.2 apresenta a curva TTT dos dados de melanoma cutâneo, indicando que a função de risco é crescente, podendo assim ser representada pela distribuição WMG.

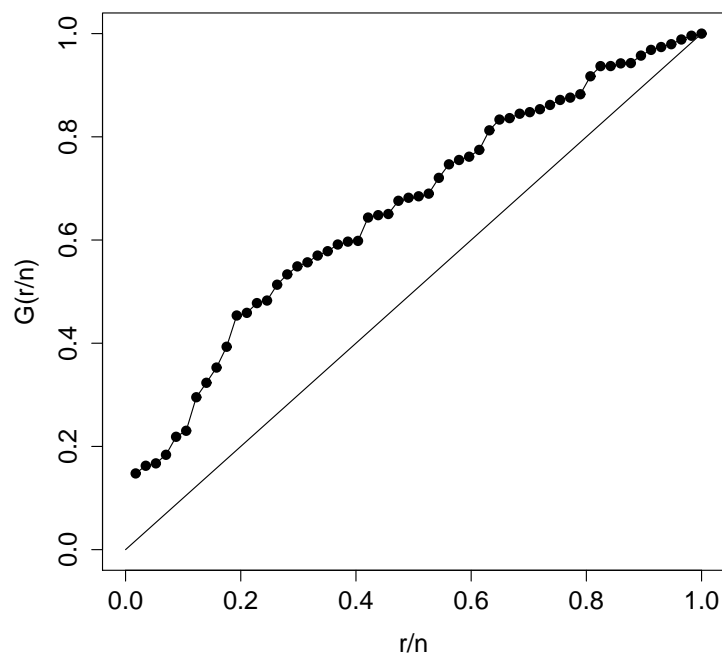


Figura 3.2: Gráfico TTT plot para os dados de melanoma cutâneo.

Ajustamos o modelo MWMG ao conjunto de dados e os resultados das estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros, seus desvios padrão e seus intervalos de confiança de 95% são apresentados na Tabela 3.8

Tabela 3.8: Estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros do modelo MWMG, desvios padrão e seus intervalos de confiança assintóticos de 95%.

Parâmetros	EMV	Desvio padrão	IC (95%)
p_0	0,363	0,004	(0,355 ; 0,371)
σ	0,278	0,119	(0,047 ; 0,509)
γ	0,295	0,044	(0,209 ; 0,381)
λ	$1,6e - 04$	$9,9e - 06$	($1,4e - 04$; $1,8e - 04$)
β	12,643	3,991	(4,821 ; 20,465)

A Figura 3.3 ilustra os gráficos do ajuste da curva de Kaplan-Meier e da sobrevivência estimada pelo modelo MWMG.

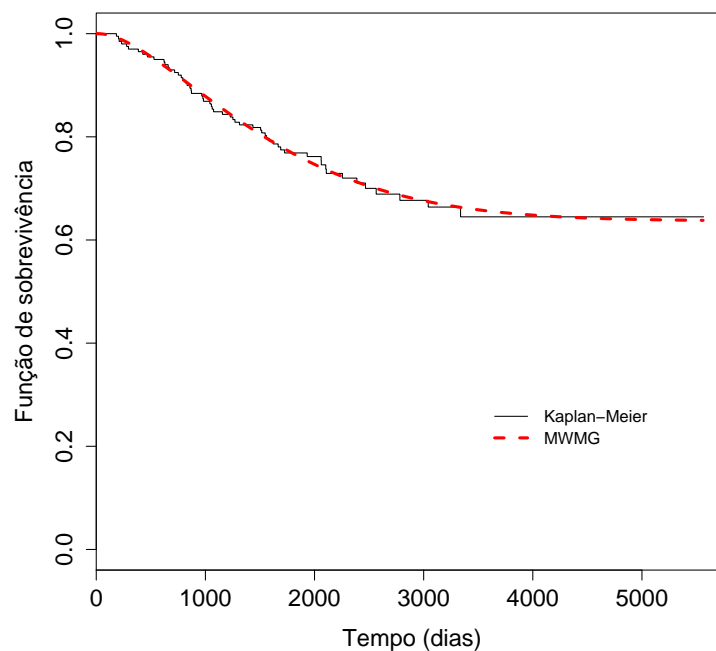


Figura 3.3: Estimativa de Kaplan-Meier e função de sobrevivência estimada pelo modelo MWMG para os dados de melanoma cutâneo.

Na Tabela 3.9 apresentamos os resultados das estimativas de máxima verossimilhança do modelo MWMG e dos seus principais sub modelos, os desvios padrão (dado entre parênteses) e os valores das estatísticas AIC e BIC.

Tabela 3.9: Estimativas de máxima verossimilhança do modelo para os dados, o desvio padrão correspondente (dado em parênteses) e as medidas AIC e BIC.

Modelo	p_0	σ	γ	λ	β	AIC	BIC
MWMG	0,363 (0,004)	0,278 (0,119)	0,295 (0,044)	$1,6e-04$ ($9,9e-06$)	12,643 (3,991)	1134,2	1150,81
MWM	0,361 (0,003)	$1,2e-05$ ($1,6e-06$)	1,501 (0,021)	$5,9e-05$ ($1,6e-06$)	1	1133,44	1146,73
MWE	0,409 (0,084)	0,013 (0,003)	0,672 (0,033)	0	3,924 (0,353)	1132,74	1146,03
MRG	0,358 (0,003)	$2,4e-07$ ($5,5e-09$)	2	0	0,734 (0,009)	1131,64	1141,61
MR	0,346 (0,003)	$1,2e-05$ ($4,4e-09$)	2	0	1	1132,78	1139,43
MEE	0,374 (0,004)	0,001 ($1,6e-05$)	1	0	2,108 (0,033)	1130,83	1140,80
MW	0,360 (0,003)	$6,9e-06$ ($6,8e-07$)	1,590 (0,014)	0	1	1131,27	1141,24
ME	0,623 (0,021)	0,0001 ($1,1e-05$)	1	0	1	1137,78	1144,42

Com base nos resultados apresentados na Tabela 3.9 podemos extrair diversas conclusões. Exceto para o modelo ME, a proporção de curados ($1 - p_0$) apresentou estimativa de aproximadamente 0,64. A estimativa de λ do modelo MWMG está muito próximo do valor zero, indicando que para os dados de melanoma cutâneo o modelo MWE pode ser considerado para ajustar aos dados. No modelo MWMG o parâmetro λ atua como um fator acelerador na sobrevida do paciente, de forma que para esse conjunto de dados, o fator acelerador tem pouca influência, uma vez que λ está próximo de zero. Observamos ainda que diversos modelos especiais apresentaram valores menores para as estatísticas AIC e BIC em relação aos apresentados pelo modelo MWMG, como por exemplo os modelos MEE e MR, no entanto, como estes modelos são encaixantes devemos realizar testes de hipóteses para verificar se um sub modelo fornece um melhor ajuste aos dados. Podemos concluir que o modelo MWMG é mais flexível que os modelos MWM,

MWE e a vantagem em se trabalhar com um modelo mais abrangente nos permite em discriminar modelos.

3.7 Considerações Finais

Neste capítulo apresentamos o modelo de mistura padrão de Berkson & Gage supondo que o tempo de vida dos indivíduos em risco seguem distribuição Weibull modificada generalizada intitulado de modelo de mistura padrão Weibull modificada generalizada (MWMG).

A vantagem desse modelo reside na capacidade de modelar taxas de falha em formas monótonas e também as não monótonas (unimodal e em forma de banheira) para os indivíduos em risco. O modelo abordado abrange um grande número de modelos especiais, sendo assim importante a realização de testes de hipóteses para verificar se um sub modelo é adequado para representar os dados.

No estudo de simulação, observamos que a teoria assintótica não deve ser adotada para amostra pequena, pois para certos parâmetros a probabilidade de cobertura dos intervalos de confiança não atingiram o nível nominal de 95%. Através de simulações foram realizados diversos testes de hipóteses com o objetivo de mensurar a capacidade do modelo proposto em distinguir os principais sub modelos.

A aplicabilidade do modelo foi demonstrada em um conjunto de dados reais de pacientes com câncer de pele, em que o modelo MWMG apresentou estimativa de λ próximo de zero, indicando que o modelo MWE pode ser ajustado para representar os dados.

Capítulo 4

Modelos de Longa Duração com Fragilidade

Os métodos estatísticos para a análise de dados de sobrevivência, pressupõem que os tempos de sobrevivência de indivíduos ou unidades distintos são independentes. Em muitos estudos essa suposição é válida, entretanto, pode ser inadequada para outros.

Os tempos de vida podem não ser independentes quando se observam grupos de indivíduos de uma mesma família ou animais de uma mesma ninhada. Uma situação em que a suposição de independência entre os tempos de vida pode não ser válida ocorre quando os indivíduos estão sujeitos a múltiplas ocorrências do mesmo evento, conhecidos por eventos recorrentes. Nos casos em que se observam diversos tempos de recorrência para o mesmo indivíduo, caracterizam dados de sobrevivência multivariados.

Um modelo que tem sido usado com frequência e que considera essa associação entre os tempos é o modelo de fragilidade. Este modelo também pode ser usado em dados de sobrevivência univariados. Neste caso, cada indivíduo terá a sua própria fragilidade e esta é uma medida de heterogeneidade dos indivíduos, enquanto que em sobrevivência multivariada é uma medida de associação.

Na área médica, a argumentação de que os indivíduos são relativamente diferentes é amplamente aceita. Não importa quantas covariáveis sejam medidas, dois pacientes com exatamente os mesmos valores das covariáveis não são esperados experimentar qualquer resposta médica exatamente no mesmo tempo. Existem variações biológicas não mensuráveis entre esses indivíduos que justificam tal fato e a heterogeneidade pode surgir

devido a vários motivos, alguns dos quais não são observáveis (Colosimo & Giolo, 2006).

Os modelos com taxa de cura sob a suposição que não haja covariáveis no modelo, assumem que todos os indivíduos que sofreram o evento de interesse têm risco homogêneo. Alternativamente, utilizamos o modelo de mistura padrão com um termo fragilidade como uma maneira de modelar dados de sobrevivência com longa duração. Este modelo é caracterizado pela inclusão de um efeito aleatório, ou seja, de uma variável aleatória não observável, que representa as informações que não podem ou que não foram observadas; como fatores ambientais, genéticos ou informações que por algum motivo não foram considerados no planejamento. Uma das formas encontradas para incorporar esse efeito aleatório é introduzi-lo na modelagem da função de risco com o objetivo de controlar a heterogeneidade não observável das unidades em estudo. A fragilidade pode ser inserida no modelo de forma aditiva ou multiplicativa com o objetivo de avaliar o grau de heterogeneidade não observável entre as unidades na função de risco. Neste trabalho consideramos dados de sobrevivência univariados e o termo de fragilidade atuando de forma multiplicativa.

Diversos autores estudaram o uso dos modelos de fragilidade multiplicativos, sendo que estes representam uma generalização dos modelos de riscos proporcionais de Cox (Cox, 1972). Andersen (1993) e Hougaard (1995) apresentaram uma revisão dos modelos de fragilidade multiplicativos numa perspectiva clássica, enquanto que, Sinha & Dey (1997) elaboraram uma revisão completa desses modelos sob o ponto de vista Bayesiana. O termo de fragilidade foi introduzido por Vaupel *et al.* (1979) em modelos de sobrevivência com dados univariados. Clayton (1978) e Oakes (1982) trabalharam com modelos de sobrevivência multivariados. Aalen (1988), Hougaard *et al.* (1994), Longini Jr & Halloran (1996), Price & Manatunga (2001), Peng *et al.* (2007), Yau & Ng (2001), Yu & Peng (2008), dentre outros, estenderam os modelos de fragilidade considerando a fração de cura.

4.1 Modelo de Fragilidade

O modelo de fragilidade multiplicativo é uma extensão do modelo de Cox (Cox, 1972), onde o risco individual depende de uma variável aleatória não observável, não

negativa, V , a qual age de forma multiplicativa na função de risco de base. O risco para o indivíduo i em um tempo t condicionado à fragilidade é dado por

$$h_i(t) = h_i(t|v_i) = v_i h_0(t) \exp\{\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta}\}, \quad i = 1, \dots, n, \quad (4.1)$$

em que v_1, \dots, v_n representam as fragilidades individuais, $h_0(t)$ é a função de risco comum a todos os indivíduos, \mathbf{x} é o vetor de covariáveis e $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de coeficientes. O modelo de fragilidade (4.1) assume estrutura de risco proporcional condicionado ao efeito aleatório.

Como v_i representa um valor da variável aleatória não observável V_i , o risco individual cresce quando $v_i > 1$, decresce se $v_i < 1$ e para $v_i = 1$ o modelo de fragilidade (4.1) reduz ao modelo de risco proporcional de Cox (Cox, 1972).

O fato de a variável de fragilidade atuar de forma multiplicativa na função de risco implica quanto maior o valor da variável de fragilidade, maior será a chance de ocorrer a falha. Dessa forma, quanto maior for v_i , mais “frágeis” as observações pertencentes ao indivíduo i estão para falhar, daí o nome de fragilidade. Portanto, é esperado que o evento de interesse ocorra para os indivíduos mais “frágeis”.

A fragilidade introduzida neste modelo não explica apenas a heterogeneidade dos indivíduos, permite também avaliar o efeito de covariáveis que por algum motivo não foram observadas. Se por exemplo, uma covariável importante não foi incluída no modelo, isso fará com que a heterogeneidade não observada cresça, afetando assim as inferências sobre os parâmetros relacionados às covariáveis que foram incluídas no modelo. Incluir um termo de fragilidade auxilia a amenizar esse problema (Colosimo & Giolo, 2006).

Um problema importante em modelos de fragilidade é na escolha da distribuição para o efeito aleatório. Devido à forma como o termo de fragilidade atua na função de risco, dado em (4.1), as candidatas à distribuição de fragilidade são supostamente não negativas, usualmente contínuas e não dependentes do tempo. Por causa do fácil tratamento algébrico a distribuição gama tem sido a mais utilizada para modelar a fragilidade, sendo estudada por Vaupel *et al.* (1979). Em Tomazella (2003), as distribuições gama, lognormal e gaussiana inversa são apresentadas em um estudo comparativo para modelos de regressão em processos de Poisson.

No contexto de modelo de riscos proporcionais (4.1), segundo Elbers & Ridder (1982) quando se trabalha com fragilidade é necessário que a distribuição do efeito aleatório tenha média 1 para o modelo ser identificável. Desta forma, assumimos que os

valores das fragilidades individuais são provenientes de variáveis aleatórias V independentes e identicamente distribuídas com distribuição de probabilidade gama com média 1 e variância qualquer. Para isso, consideramos $V \sim \text{Gama}(\alpha, \alpha)$ independentes com $\alpha > 0$. Segue então, $E(V) = 1$ e $Var(V) = 1/\alpha$.

A variância da variável de fragilidade, neste caso $1/\alpha$, quantifica a heterogeneidade entre os indivíduos. Quando α é grande, implica em pouca variabilidade entre os indivíduos, ou seja, uma população mais homogênea, assim os valores das variáveis de fragilidade serão iguais a 1, conseqüentemente, a distribuição gama fica degenerada no ponto 1 e, com isso, tem-se o modelo de riscos proporcionais padrão para dados independentes. Por outro lado, com valor pequeno de α indica que há uma grande heterogeneidade não observável entre os indivíduos.

Vamos considerar o modelo (4.1) sem a presença de covariáveis. A função de risco para o i -ésimo indivíduo é dado por

$$h_i(t) = h_i(t|v_i) = v_i h_0(t),$$

com função de sobrevivência

$$S_i(t) = S_i(t|v_i) = [S_0(t)]^{v_i},$$

em que $S_0(t)$ é a função de sobrevivência comum a população.

A fim de obter a função de verossimilhança, é necessário encontrar a função de sobrevivência não condicional, assim é preciso integrar o termo de fragilidade, isto é,

$$S(t) = \int_0^\infty S(t|v)g(v)dv, \quad (4.2)$$

em que $g(v)$ é a função densidade de probabilidade da variável de fragilidade.

Uma importante ferramenta para resolver (4.2) é a transformada de Laplace.

Definição 4.1 A transformada de Laplace de uma função $f : [0, \infty] \rightarrow \mathbb{R}$ é definida por

$$L_f(s) = E(e^{-st}) = \int_0^\infty e^{-st} f(t) dt, \quad (4.3)$$

para todo $s \geq 0$ em que a integral (4.3) converge.

Observe que a expressão (4.2) possui a mesma forma de (4.3). Para determinar a função de sobrevivência não condicional, considere que $f(t)$ possui função densidade de

probabilidade da variável de fragilidade $g(v)$ e s a função de risco base acumulada $H_0(t)$.

Daí,

$$S(t) = \int_0^{\infty} [S_0(t)]^v g(v) dv = \int_0^{\infty} e^{-H_0(t)v} g(v) dv = L_g[H_0(t)].$$

A transformada de Laplace da distribuição Gama(α, α) cuja função densidade é

$$g(v) = \frac{\alpha^\alpha}{\Gamma(\alpha)} v^{\alpha-1} e^{-\alpha v}, \quad v \geq 0,$$

é dada por

$$L_g(s) = \left(1 + \frac{s}{\alpha}\right)^{-\alpha}. \quad (4.4)$$

Em (4.4) considerando $s = H_0(t)$, tem-se a função de sobrevivência própria com fragilidade,

$$S(t) = \left[1 + \frac{H_0(t)}{\alpha}\right]^{-\alpha}, \quad (4.5)$$

com função densidade

$$f(t) = h_0(t) \left[1 + \frac{H_0(t)}{\alpha}\right]^{-\alpha-1}, \quad (4.6)$$

em que $H_0(t)$ é a função de risco acumulado em (2.4).

4.2 Modelo de Mistura Padrão com Fragilidade

O modelo de mistura padrão possui uma vantagem em relação aos modelos de sobrevivência usuais, no sentido de incorporar a heterogeneidade de duas subpopulações (curados e os não curados) ao evento de interesse. Sabemos que os indivíduos são diferentes, e essa variabilidade é frequentemente chamada de variação biológica ou fragilidade e é geralmente considerada como uma das mais importantes fontes de variação em medicina e biologia.

Price & Manatunga (2001) abordaram modelos de fragilidade considerando a fração de cura como uma abordagem alternativa para modelar dados de sobrevivência com longa duração. Neste trabalho, as distribuições gama e gaussiana inversa foram consideradas para a variável de fragilidade. Para um conjunto de dados reais eles observaram

que o modelo de mistura padrão com fragilidade gama fornecia melhor ajuste comparado com o modelo de mistura padrão. Nossa proposta é analisar o comportamento dos estimadores do modelo através de um estudo de simulação e verificar se há custo em estimar a proporção de curados na presença do termo de fragilidade.

A fim de modelar dados de sobrevivência com longa duração e incorporar a fragilidade ao modelo, a função de sobrevivência populacional é dada por (Price & Manatunga, 2001)

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 + p_0 L_V[H_0(t)], \quad (4.7)$$

em que a variável aleatória não observável V segue uma distribuição contínua tendo suporte nos reais positivos. A variável aleatória de fragilidade neste modelo tem ponto de massa em zero com probabilidade $(1 - p_0)$, ao passo que a heterogeneidade entre os indivíduos que sofreram o evento de interesse é modelado por uma distribuição contínua com probabilidade p_0 . Quando $p_0 = 1$, o modelo reduz ao modelo de fragilidade padrão.

Assim, substituindo (4.5) em (4.7), a função de sobrevivência populacional com fragilidade gama é

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 + p_0 \left[1 + \frac{H_0(t)}{\alpha} \right]^{-\alpha}, \quad (4.8)$$

com função densidade

$$f_{pop}(t) = p_0 h_0(t) \left[1 + \frac{H_0(t)}{\alpha} \right]^{-\alpha-1}.$$

Propriedade 4.1 *A função de sobrevivência (4.8), possui as seguintes propriedades:*

- i) Se $p_0 = 1$ e $\alpha \rightarrow \infty$, tem-se o modelo homogêneo (2.2);*
- ii) Se $p_0 = 1$, obtemos o modelo de fragilidade gama (4.5);*
- iii) Quando $\alpha \rightarrow \infty$, tem-se o modelo de mistura padrão (3.1).*

A partir destas propriedades, observamos que o modelo de mistura padrão com fragilidade compreende alguns sub modelos. Este fato é importante, pois podemos realizar testes de hipóteses para verificar se há evidência de curados na população, bem como se a heterogeneidade não observável está presente.

Uma questão importante quando se trabalha com o modelo de mistura padrão com fragilidade é quanto a identificabilidade do modelo. No trabalho de Peng & Zhang

(2008) eles abordam essa questão em que consideram efeito de covariáveis na fração de cura e na distribuição do tempo de falha, de forma que o modelo é identificável se a distribuição da variável de fragilidade é de uma família completa.

Podemos incluir como vantagem do modelo de mistura padrão com fragilidade a sua identificabilidade no caso em que a distribuição do efeito aleatório é de uma família completa.

4.3 Modelo de Mistura Padrão Weibull com Fragilidade

Nesta seção abordamos o modelo de mistura padrão com um termo de fragilidade assumindo a distribuição de Weibull para, em um cenário de longa duração, modelar o tempo de vida de indivíduos sob risco. O modelo de mistura padrão Weibull com fragilidade (MWF) é definido considerando que o tempo de vida dos indivíduos em risco seguem distribuição de Weibull com parâmetros de escala $\sigma > 0$ e de forma $\gamma \geq 0$. Assim, a função de sobrevivência populacional é dada por

$$S_{pop}(t) = 1 - p_0 + p_0 \left[1 + \frac{\sigma t^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha} \quad (4.9)$$

com função de densidade imprópria

$$f_{pop}(t) = p_0 \sigma \gamma t^{\gamma-1} \left[1 + \frac{\sigma t^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha-1}. \quad (4.10)$$

Combinando as expressões (3.11), (4.9) e (4.10) obtemos a função de verossimilhança do modelo MWF dada por

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\vartheta}; \mathbf{D}) \propto \prod_{i=1}^n \left\{ p_0 \sigma \gamma t_i^{\gamma-1} \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha-1} \right\}^{\delta_i} \left\{ 1 - p_0 + p_0 \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha} \right\}^{1-\delta_i}. \quad (4.11)$$

Vamos estimar os parâmetros do modelo maximizando a função de verossimilhança, isto é, faremos o uso da inferência clássica. Como a função de verossimilhança do modelo MWF dada em (4.11) é complexa, seu ponto de máximo não é calculado por uma expressão analítica, assim é necessário o uso de algum procedimento numérico como por exemplo os métodos implementados no sistema R. A rotina *optim* é um deles e fornece também a matriz hessiana das estimativas.

Na presença de dados de sobrevivência com longa duração, temos o interesse em estimar a proporção de curados na população, assim é razoável proceder com um teste para verificar se realmente existem imunes na população, ou seja, estamos interessados em testar a hipótese nula $H_0 : p_0 = 1$. A estatística de teste mais usada é a razão de verossimilhanças. Assintoticamente essa estatística possui distribuição χ_1^2 , porém, sob H_0 o valor do parâmetro encontra-se na fronteira do espaço paramétrico e problemas podem ocorrer ao testar a hipótese nula mencionada.

Seja $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_n)'$ um vetor com n parâmetros de uma distribuição para os tempos de vida e \mathbf{D} representa os dados observados. Temos o interesse em testar se a proporção de indivíduos curados na população é nula.

A estatística de teste da razão de verossimilhanças (RV) é dada por

$$\Lambda = 2 \left[\ell \left(\hat{p}_0, \hat{\alpha}, \hat{\boldsymbol{\theta}} ; \mathbf{D} \right) - \ell \left(1, \tilde{\alpha}, \tilde{\boldsymbol{\theta}} ; \mathbf{D} \right) \right], \quad (4.12)$$

em que $\tilde{\alpha}$ e $\tilde{\boldsymbol{\theta}}$ são os estimadores de máxima verossimilhança restritos a hipótese nula.

Sob certas condições de regularidades, Ghitany *et al.* (1994), Maller & Zhou (1995) mostraram que a distribuição da estatística RV é uma mistura nas proporções (50%, 50%) de uma distribuição qui-quadrado com um grau de liberdade e um ponto de massa em zero, isto é,

$$P(\Lambda \leq \xi) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2}P(\chi_1^2 \leq \xi). \quad (4.13)$$

O percentil de 95° da distribuição dada em (4.13), representado por $\xi_{0,95}$, é tal que

$$\frac{1}{2} + \frac{1}{2}P(\chi_1^2 \leq \xi_{0,95}) = 0,95,$$

de forma que $\xi_{0,95} = 2,71$. Portanto, rejeita-se H_0 a um nível de significância de 5% se $\Lambda > 2,71$.

O modelo de mistura padrão com fragilidade como apresentado na Seção 4.2 engloba vários modelos especiais, dessa forma podemos também utilizar o teste da razão de verossimilhanças para verificar se há evidência de heterogeneidade não observável entre os indivíduos.

4.3.1 Estudo de Simulação

Tendo em vista a possibilidade de um experimento haver heterogeneidade não observável na amostra e sob a premissa de que todos indivíduos que falharam possuíam risco homogêneo, surge a questão dos estimadores. Como eles se comportam quando ignoramos a presença de heterogeneidade na amostra?

Com o objetivo de responder a esta questão, consideramos que o tempo de ocorrência do evento de interesse segue distribuição de Weibull com parâmetros σ e γ . Assumimos que o tempo de censura possui distribuição exponencial com média 10. O estudo consistiu em gerar amostras do modelo MWF e confrontar as estimativas dos parâmetros do modelo MWF com o do modelo MW dado em (3.10). Inicialmente geramos 1000 amostras, com censuras, do modelo MWF. Os parâmetros fixados foram $p_0 = 0,5$, $\sigma = 1$, $\gamma = 1$ e $\alpha = 0,5, 1$ e 2 (o inverso de α quantifica a heterogeneidade não observável). Para cada amostra foram calculadas as estimativas de máxima verossimilhança dos modelos através do algoritmo numérico *optim* implementado no sistema R. Consideramos como valores iniciais para o processo de otimização os valores pré-fixados. As simulações que não convergiram foram descartadas. Comparamos os modelos através da média, da variância (Var) e do erro quadrático médio (EQM) das estimativas. Utilizamos diversos tamanhos de amostras $n = 50, 70, 100$ e 300 para avaliar como ele afeta as propriedades dos estimadores.

Procedimento semelhante ao descrito na Seção 3.4 foi utilizado para a geração dos dados. A diferença entre o esquema utilizado e o apresentado anteriormente está no terceiro item, em que y_i é substituído por:

$$3. \text{ Determinar } y_i = \frac{1}{\sigma} \left\{ \alpha \left[\left(\frac{u + p_0 - 1}{p_0} \right)^{-\frac{1}{\alpha}} - 1 \right] \right\}^{\frac{1}{\gamma}}.$$

Para o modelo MWF, os resultados das simulações estão apresentados na Tabela 4.1. Os resultados mostram para ambos os modelos que as médias das estimativas de p_0 não foram muito afetadas com os aumentos no tamanho amostral e da heterogeneidade. Mesmo para amostras pequenas, as médias ficaram próximas dos valores fixados. Um fato curioso ocorreu sobre o parâmetro p_0 , pois as médias das estimativas, o erro quadrático médio e o desvio padrão apresentaram resultados muito semelhantes. Esse fato é citado em Shao & Zhou (2004), em que eles observaram que havia uma grande diferença no

deviance mas que as estimativas da proporção de curados não diferiam, justificando que a estimativa de p_0 é amplamente determinada pelos valores dos dados próximo da cauda à direita, enquanto que a função de verossimilhança é influenciada uniformemente por todo o conjunto de dados.

Tabela 4.1: Resultados das simulações para $p_0 = 0,5$, $\sigma = 1$, $\gamma = 1$ e $\alpha = 0,5, 1, 2$.

n	Modelo	Parâmetros	Grau de heterogeneidade $1/\alpha$								
			$\alpha = 0,5$			$\alpha = 1$			$\alpha = 2$		
			Média	Var	EQM	Média	Var	EQM	Média	Var	EQM
50	MWF	p_0	0,510	0,0061	0,006	0,507	0,0054	0,005	0,507	0,0051	0,005
		σ	1,397	1,5901	0,910	1,303	0,8263	0,638	1,186	0,4264	0,328
		γ	1,190	0,2116	0,217	1,178	0,1513	0,165	1,159	0,1218	0,123
		α	0,656	0,3612	0,360	1,237	1,4568	0,696	2,120	5,9731	0,858
	MW	p_0	0,497	0,0049	0,005	0,501	0,0050	0,005	0,504	0,0050	0,005
		σ	0,494	0,0174	0,267	0,626	0,0240	0,161	0,768	0,0313	0,088
		γ	0,446	0,0043	0,317	0,660	0,0100	0,133	0,837	0,0171	0,055
70	MWF	p_0	0,494	0,0039	0,004	0,503	0,0038	0,004	0,505	0,0037	0,004
		σ	1,321	1,0322	0,717	1,241	0,5559	0,500	1,190	0,3136	0,304
		γ	1,138	0,1421	0,143	1,132	0,1056	0,103	1,131	0,7744	0,086
		α	0,647	0,2450	0,287	1,289	1,1270	0,737	2,120	4,3722	0,971
	MW	p_0	0,485	0,0035	0,004	0,498	0,0036	0,004	0,503	0,0036	0,004
		σ	0,495	0,0127	0,263	0,628	0,0171	0,153	0,766	0,0210	0,079
		γ	0,441	0,0030	0,318	0,652	0,0069	0,133	0,808	0,0110	0,053
100	MWF	p_0	0,497	0,0027	0,002	0,501	0,0027	0,003	0,501	0,0026	0,002
		σ	1,239	0,6320	0,497	1,190	0,3410	0,311	1,109	0,1664	0,145
		γ	1,097	0,0942	0,093	1,115	0,0713	0,077	1,096	0,0529	0,050
		α	0,628	0,1576	0,195	1,234	0,8046	0,605	2,150	3,2797	0,831
	MW	p_0	0,490	0,0025	0,002	0,496	0,0025	0,003	0,500	0,0025	0,002
		σ	0,497	0,0088	0,258	0,628	0,0121	0,147	0,757	0,0153	0,075
		γ	0,438	0,0020	0,320	0,636	0,0045	0,142	0,799	0,0075	0,052
300	MWF	p_0	0,502	0,0009	0,001	0,501	0,0009	0,001	0,501	0,0008	0,001
		σ	1,148	0,1552	0,151	1,123	0,0840	0,099	1,055	0,0041	0,040
		γ	1,062	0,0286	0,030	1,070	0,0219	0,024	1,043	0,0156	0,014
		α	0,495	0,0249	0,024	0,980	0,1406	0,117	1,980	0,9235	0,270
	MW	p_0	0,493	0,0008	0,001	0,497	0,0008	0,001	0,500	0,0008	0,001
		σ	0,498	0,0029	0,253	0,624	0,0039	0,144	0,751	0,0050	0,067
		γ	0,405	0,0005	0,354	0,596	0,0012	0,165	0,761	0,0022	0,061

As estimativas dos parâmetros σ e γ no modelo MWF apresentaram valores relativamente maiores em relação ao modelo MW. Isto fez com que o valor do EQM ficasse superior ao do modelo MW. Em ambos os modelos o valor do EQM diminui à medida que aumentamos o tamanho da amostra, o que já era esperado. Com a inclusão do termo de fragilidade no modelo de mistura padrão, observamos para os parâmetros σ

e γ , que os valores da Var e do EQM para o modelo MWF são superiores em relação ao modelo MW.

Para a situação de grande heterogeneidade não observável ($\alpha = 0,5$) na amostra, observamos através dos resultados de simulação apresentados na Tabela 4.1 que a média das estimativas de α aproximam do valor real conforme aumentamos o tamanho da amostra. Os valores do EQM e do desvio padrão aproximam de zero à medida que o tamanho da amostra aumenta. Para os casos em que se tem um grau de heterogeneidade moderada e baixa, isto é, $\alpha = 1$ e $\alpha = 2$, respectivamente, observamos que as médias aproximam do valor verdadeiro quando se tem amostra grande.

Foi também obtido o intervalo de confiança de 95% para cada parâmetro do modelo MWF baseado na teoria assintótica e verificado se o intervalo de confiança continha o verdadeiro valor do parâmetro, com o objetivo de obtermos a probabilidade de cobertura (PC) dos intervalos de confiança para cada parâmetro. Nas Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4 são apresentados as probabilidades de cobertura e a amplitude média para os três casos estudados, $\alpha = 0,5, 1$ e 2 .

Tabela 4.2: Probabilidades de cobertura empíricas para os intervalos de confiança dos parâmetros de interesse quando $\alpha = 0,5$ e amplitude média dos intervalos de confiança (entre parênteses).

Parâmetros	Tamanho da amostra (n)			
	50	70	100	300
p_0	0,947(0,304)	0,935(0,246)	0,954(0,203)	0,948(0,118)
σ	0,897(4,941)	0,887(3,983)	0,898(3,115)	0,953(1,543)
γ	0,959(1,801)	0,956(1,478)	0,949(1,201)	0,967(0,663)
α	0,888(2,357)	0,913(1,942)	0,938(1,557)	0,938(0,621)

Tabela 4.3: Probabilidades de cobertura empíricas para os intervalos de confiança dos parâmetros de interesse quando $\alpha = 1$ e amplitude média dos intervalos de confiança (entre parênteses).

Parâmetros	Tamanho da amostra (n)			
	50	70	100	300
p_0	0,953(0,289)	0,929(0,243)	0,944(0,202)	0,941(0,116)
σ	0,913(3,565)	0,911(2,934)	0,930(2,289)	0,963(1,141)
γ	0,984(1,523)	0,987(1,275)	0,980(1,046)	0,973(0,581)
α	0,880(4,733)	0,889(4,417)	0,885(3,516)	0,935(1,471)

Tabela 4.4: Probabilidades de cobertura empíricas para os intervalos de confiança dos parâmetros de interesse quando $\alpha = 2$ e amplitude média dos intervalos de confiança (entre parênteses).

Parâmetros	Tamanho da amostra (n)			
	50	70	100	300
p_0	0,953(0,283)	0,929(0,238)	0,946(0,200)	0,937(0,115)
σ	0,959(2,561)	0,956(2,195)	0,959(1,599)	0,980(0,798)
γ	0,982(1,370)	0,991(1,131)	0,989(0,902)	0,972(0,490)
α	0,893(9,580)	0,876(8,195)	0,909(7,097)	0,939(3,768)

O procedimento para a construção de intervalos de confiança baseado na normalidade assintótica dos estimadores de máxima verossimilhança mostrou-se satisfatório na maioria dos casos, no entanto, houve algumas simulações em que os resultados obtidos não atingiram o resultado esperado.

Com os resultados apresentados nas Tabelas 4.2 a 4.4 podemos concluir que a PC de p_0 e γ apresentaram resultados satisfatórios, mesmo com tamanho amostral pequeno a cobertura observada está próxima da probabilidade de cobertura esperada de 95%. Quando $\alpha = 2$ os resultados da PC de σ não prejudicam as estimativas para pequenas e moderadas observações, no entanto, quando $\alpha = 0,5$ e 1 a PC atinge o valor esperado de 95% para amostras grandes.

A Figura 4.1 apresenta as probabilidades de cobertura versus o tamanho da amos-

tra para os intervalos de confiança dos parâmetros do modelo.

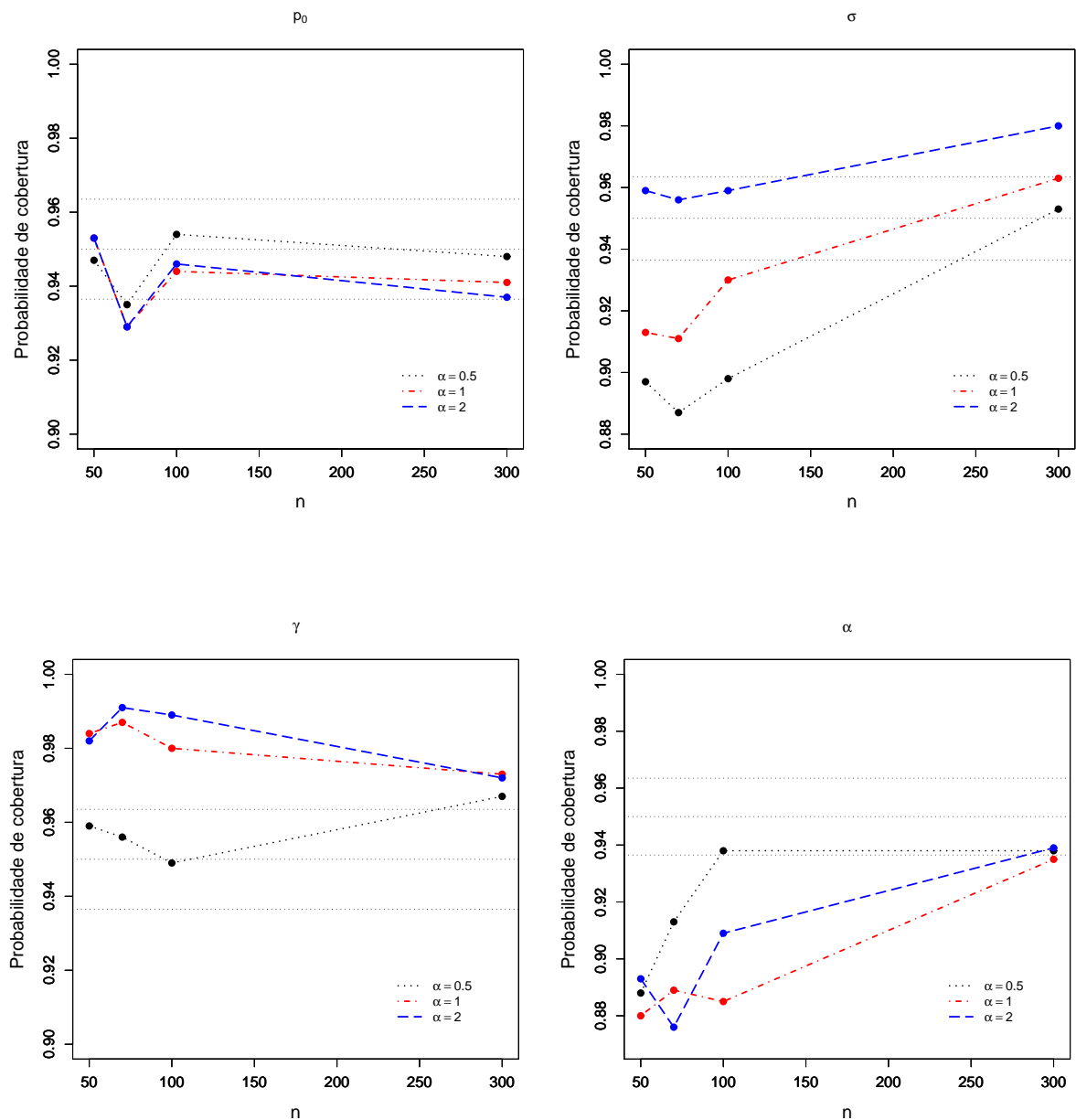


Figura 4.1: Probabilidade de cobertura dos intervalos de 95% versus o tamanho da amostra. Os valores 0,936 e 0,964 correspondem respectivamente aos limites inferiores e superiores do intervalo de 95% da probabilidade de cobertura de 0,95.

4.3.2 Custo de Estimação de p_0

Taylor *et al.* (1996) analisaram o custo de adicionar parâmetros para modelos de resposta binária. Siqueira & Taylor (1999) investigaram o custo de estimar o parâmetro λ da transformação Box-Cox na inferência do efeito de tratamento. Louzada-Neto

& Perdoná (2002) estudaram o efeito do termo de não-linearidade na variabilidade de outros coeficientes do modelo de teste de vida acelerado com uma relação de resposta ao estresse log-não-linear. Tomazella (2003) estudou o custo de estimar o efeito de covariável com a introdução de um termo aleatório no modelo com dados de processo de Poisson homogêneo.

Neste trabalho temos o interesse em determinar o custo de estimar p_0 com a adição da fragilidade no modelo de mistura padrão, isto é, considerando o modelo MWF, desejamos saber qual a inflação da variância de estimar p_0 na presença de α .

Para realizar esse estudo, os dados foram gerados de forma similar ao apresentado na Seção 4.3.1. Considere $\boldsymbol{\vartheta} = (p_0, \sigma, \gamma, \alpha)'$ o vetor de parâmetros do modelo MWF e $\hat{\boldsymbol{\vartheta}} = (\hat{p}_0, \hat{\sigma}, \hat{\gamma}, \hat{\alpha})'$ as estimativas de máxima verossimilhança com matriz de informação observada denotada por \mathbf{I} . Seja $\hat{\boldsymbol{\vartheta}}_* = (\hat{p}_{0*}, \hat{\sigma}_*, \hat{\gamma}_*)'$ as estimativas de máxima verossimilhança do modelo MW com matriz de informação observada denotada por \mathbf{I}_* .

O objetivo é estabelecer o custo de estimar p_0 na presença de α , ou seja, medir quanto a variância de \hat{p}_0 é inflacionado na presença do parâmetro α . Uma medida deste custo é dada pela razão de variâncias (CRV), definido por

$$\text{CRV}(\hat{p}_0) = \frac{I_{11}^{-1}}{I_{*11}^{-1}},$$

em que I_{jj}^{-1} é o j -ésimo elemento da diagonal da inversa da matriz de informação observada \mathbf{I} , avaliada nas suas estimativas de máxima verossimilhança, \hat{p}_0 , $\hat{\sigma}$, $\hat{\gamma}$ e $\hat{\alpha}$, e I_{*jj} é o j -ésimo elemento da diagonal da inversa da matriz de informação observada \mathbf{I}_* nas suas estimativas de máxima verossimilhança, \hat{p}_{0*} , $\hat{\sigma}_*$ e $\hat{\gamma}_*$.

Dizemos que não há custo em estimar p_0 na presença de α , quando a razão de variâncias $\text{CRV}(\hat{p}_0)$ for igual a 1.

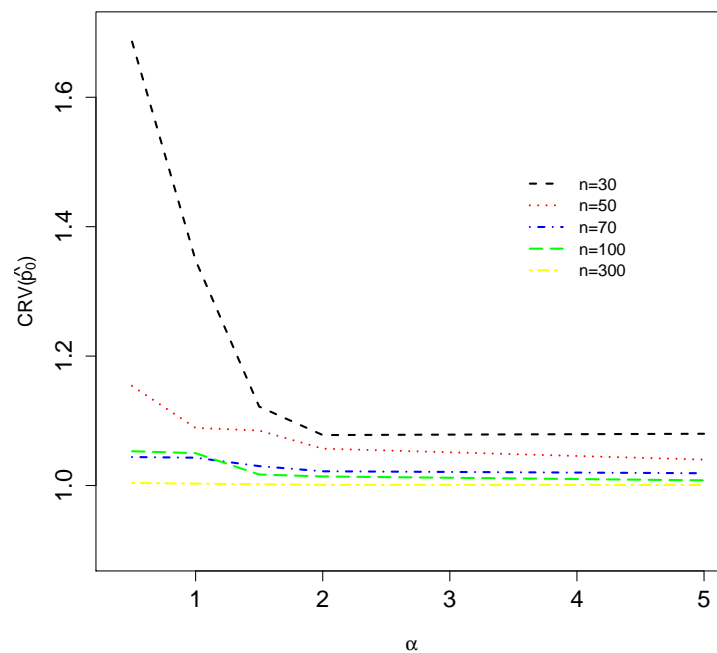
No estudo de simulação foram geradas 1000 amostras, sendo que em cada etapa determinamos o custo de estimar p_0 na presença do termo aleatório e, por fim, determinamos o custo médio.

As médias das razões de variâncias de \hat{p}_0 são apresentadas na Tabela 4.5. Os resultados indicam quando há uma grande heterogeneidade na amostra (α pequeno), existe um custo em estimar p_0 , no entanto, à medida que a população torna-se mais homogênea (α grande), a razão de variâncias assume o valor próximo de 1, indicando assim custo zero na estimação de p_0 .

Tabela 4.5: Médias das razões de variâncias ($CRV(\hat{p}_0)$).

α	n				
	30	50	70	100	300
0,5	1,686	1,348	1,122	1,078	1,080
1,0	1,154	1,089	1,085	1,057	1,040
1,5	1,044	1,043	1,030	1,022	1,019
2,0	1,053	1,050	1,017	1,014	1,008
5,0	1,004	1,003	1,002	1,001	1,001

A Figura 4.2 ilustra o comportamento do custo para os diversos valores do parâmetro de fragilidade α e para o tamanho da amostra n .

Figura 4.2: Médias das razões de variâncias ($CRV(\hat{p}_0)$).

Com base no estudo realizado, observamos que o custo em adicionar fragilidade no modelo não inflaciona significativamente a variância de p_0 quando α é superior a 2. Porém, quando existe uma grande heterogeneidade na população (α pequeno), tem-se um custo em estimar a proporção de curados.

4.4 Dados Artificiais

Consideramos uma amostra de tamanho 100 e fixamos $p_0 = 0,5$, $\sigma = 1$, $\gamma = 1$ e $\alpha = 1$. Supomos ainda, que os tempos de censura seguem distribuição exponencial com média 10.

O procedimento de geração dos dados e as estimativas de máxima verossimilhança foram obtidos como realizados no estudo de simulação. A Tabela 4.6 apresenta as estimativas dos parâmetros para o modelo MWF, em que obtemos proporção de curados de aproximadamente 0,58. Observamos ainda, que os valores estimados estão próximos aos valores fixados, assim como os intervalos de confiança de 95% contêm os verdadeiros valores dos parâmetros.

Tabela 4.6: Estimativa dos parâmetros para o modelo MWF.

Parâmetros	Verdadeiro valor	EMV	IC (95%)
p_0	0,5	0,581	(0,481 ; 0,681)
σ	1	0,931	(0,537 ; 4,835)
γ	1	0,948	(0,647 ; 1,754)
α	1	1,154	(0,243 ; 6,459)

4.5 Dados de Leucemia

Analizamos os dados presentes em Kersey *et al.* (1987), que são referentes a um estudo sobre recorrência de leucemia em pacientes que foram submetidos a um tipo de transplante, autogênico. Foram observados 44 pacientes, sendo que desses, nove indivíduos foram censurados e o tempo máximo observado foi de aproximadamente cinco anos.

Para identificar o comportamento da função de risco dos tempos observados, construímos o gráfico TTT plot descrito na Seção 3.6. A Figura 4.3 apresenta a curva TTT dos dados de leucemia, indicando que a função de risco é crescente. Tal situação pode ser representada pela distribuição Weibull.

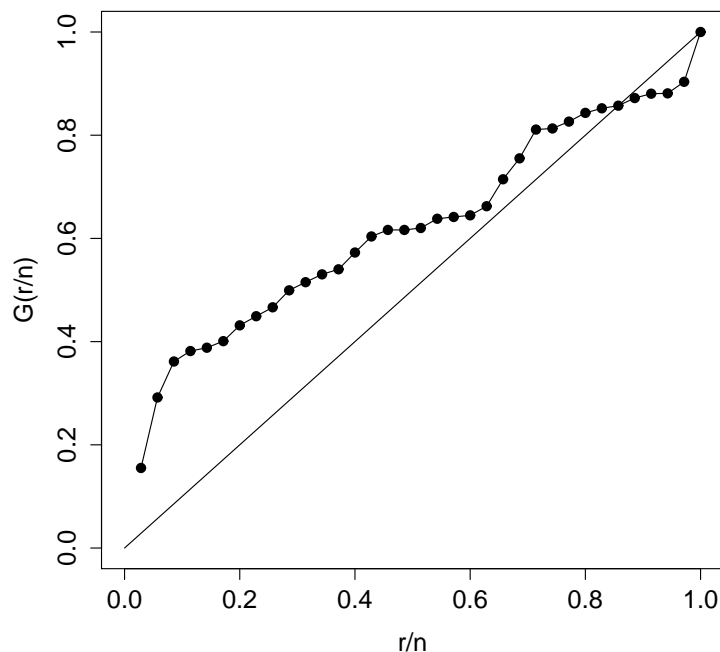


Figura 4.3: Gráfico TTT plot para os dados de leucemia.

Ajustamos os modelos MWF e MW aos dados. Os resultados das estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros dos modelos e os intervalos de confiança 95% assintóticos e via *bootstrap* não paramétrico com 5000 replicações são apresentados na Tabela 4.7. A Tabela 4.8 apresenta os valores de máximo das funções log-verossimilhança juntamente com os valores das estatísticas AIC e BIC para os modelos ajustados.

Tabela 4.7: Estimativas de máxima verossimilhança para os dados de leucemia.

Modelo	Parâmetros	EMV	Intervalos de confiança de 95%	
			Assintótico	Bootstrap
MWF	$1 - p_0$	0,202	(0,080 ; 0,321)	(0,107 ; 0,321)
	σ	55,053	(7,042 ; 2,6e+04)	(11,474 ; 459,718)
	γ	3,077	(1,825 ; 6,293)	(2,236 ; 4,369)
	α	0,720	(0,203 ; 3,024)	(0,351 ; 3,773)
MW	p_0	0,205	(0,104 ; 0,338)	(0,090 ; 0,327)
	σ	3,391	(2,301 ; 4,793)	(2,091 ; 7,858)
	γ	1,371	(1,075 ; 1,684)	(1,106 ; 2,135)

Tabela 4.8: Valores dos critérios AIC, BIC e $\max \log \mathcal{L}(\cdot)$.

Modelo	AIC	BIC	$\max \log \mathcal{L}(\cdot)$
MWF	34,84	41,98	-13,42
MW	44,88	50,23	-19,44

Os resultados apresentados na Tabela 4.7 observamos que a proporção de cura em ambos os modelos estão próximos, esse fato já era esperado como vimos no estudo de simulação. Os intervalos de confiança obtidos assintoticamente e via *bootstrap* apresentaram resultados próximos, exceto pelos intervalos assintóticos para o parâmetro σ de ambos os modelos. Na Tabela 4.8 os resultados apontam que o modelo MWF é o mais indicado para ajustar aos dados, pois apresentam os menores valores para as estatísticas AIC e BIC.

Com o objetivo de verificar se há evidência de pacientes curados, procedemos com o teste de hipótese apresentado na Seção 4.3. Considerando um nível de significância de 5% e utilizando (4.12), obtemos $\Lambda = 35,177 > 2,71$. Portanto, rejeitamos a hipótese nula e concluímos que há evidência de pacientes curados.

Para verificar se a heterogeneidade não observável está presente na população, utilizamos o teste da razão de verossimilhanças considerando o modelo de fragilidade gama (4.5) e o modelo homogêneo (2.2), obtendo $\Lambda = 37,06$, ou seja, há uma heterogeneidade não observável na amostra. Assim, devemos incluir o termo de fragilidade no modelo de mistura padrão. Para verificar a presença de indivíduos curados considerando o termo de fragilidade no modelo, ajustamos o modelo MWF e o modelo homogêneo (2.2), obtendo $\Lambda = 10,152 > 2,71$, ou seja, há evidência de indivíduos curados.

Com base nos resultados da Tabela 4.8 e nos testes de hipóteses, observamos que o modelo MWF é o mais indicado para ajustar aos dados, em que a proporção de cura estimada é de 0,202 com um grau de heterogeneidade não observável de $1/\alpha = 1,389$.

A Figura 4.4 apresenta os gráficos do ajuste da curva de Kaplan-Meier juntamente com a sobrevivência estimada pelos modelos MWF e MW.

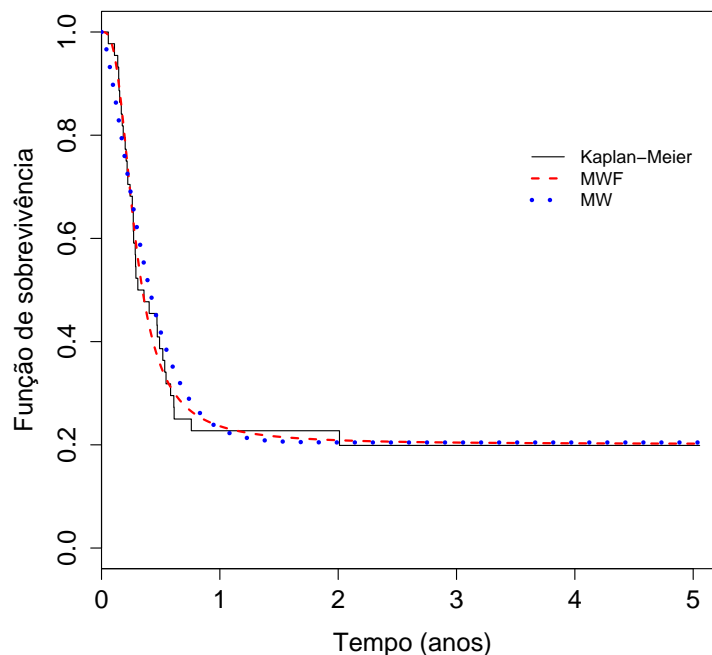


Figura 4.4: Estimativa de Kaplan-Meier e as funções de sobrevivência estimada por cada um dos modelos para os dados de leucemia.

Na Figura 4.4 observamos que a curva de sobrevivência estimada pelo modelo MWF está mais próxima da curva de Kaplan-Meier, confirmando que este modelo é adequado para os dados.

4.6 Considerações Finais

O modelo de mistura padrão de Berkson & Gage assume implicitamente que todos os indivíduos que falharam possuem risco homogêneo, entretanto, sabemos que os indivíduos são diferentes e conseqüentemente há variações biológicas entre esses indivíduos que não são mensuráveis. Com o objetivo de quantificar a heterogeneidade não observável, adicionamos um termo de fragilidade no modelo de mistura padrão de Berkson & Gage. Assumimos que os tempos de vida dos indivíduos em risco seguem distribuição de Weibull, obtendo o modelo MWF. Os resultados das simulações mostram a eficácia do método de estimação dos parâmetros quando a amostra é grande. Foi realizado um estudo para verificar qual a inflação da variância em estimar a proporção de curados na presença do termo de fragilidade, em que os resultados mostraram não haver custo em estimar p_0

quando a população torna-se homogênea.

Do ponto de vista prático, o modelo abordado propiciou melhor ajuste aos dados de leucemia, já que permitiu estimar a proporção de curados e quantificar a heterogeneidade não observável.

Capítulo 5

Abordagem Bayesiana dos Modelos

Neste capítulo os modelos propostos são analisados sob o ponto de vista Bayesiano para estimar os parâmetros de interesse. Consideramos os mesmos conjuntos de dados reais e fictícios apresentados nos Capítulos 3 e 4.

5.1 Modelo de Mistura Padrão Weibull Modificada Generalizada

A inferência Bayesiana é uma alternativa para a estimação dos parâmetros do modelo proposto, $(p_0, \sigma, \gamma, \lambda, \beta)$. Consideramos uma distribuição *a priori* conjunta própria para os parâmetros do modelo com o objetivo de garantir que a distribuição *a posteriori* conjunta seja própria. A densidade *a priori* conjunta é dada por

$$\pi(p_0, \sigma, \gamma, \lambda, \beta) = f_B(p_0|a_{p_0}, b_{p_0})f_\Gamma(\sigma|c_\sigma, d_\sigma)f_\Gamma(\gamma|c_\gamma, d_\gamma)f_\Gamma(\lambda|c_\lambda, d_\lambda)f_\Gamma(\beta|c_\beta, d_\beta), \quad (5.1)$$

em que $f_B(x|a, b) \propto x^{a-1}(1-x)^{b-1}$, $0 \leq x \leq 1$, ou seja, é a função densidade da distribuição beta com parâmetros $a, b > 0$, com média $a/(a+b)$ e variância $ab/(a+b+1)(a+b)^2$ e $f_\Gamma(y|c, d) \propto y^{c-1}e^{-dy}$, $y > 0$, é a função densidade da distribuição gama com parâmetros de forma $c > 0$ e de escala $d > 0$, cuja média é c/d e variância c/d^2 . Assumimos conhecidos os hiperparâmetros das distribuições *a priori* em (5.1). Combinando a função de verossimilhança e as densidades *a priori*, obtemos a densidade *a posteriori*

$$\pi(p_0, \sigma, \gamma, \lambda, \beta|\mathbf{D}) \propto \exp\{\ell(\boldsymbol{\vartheta}; \mathbf{D})\}\pi(p_0, \sigma, \gamma, \lambda, \beta), \quad (5.2)$$

em que $\ell(\vartheta; \mathbf{D})$ é dada por (3.12) e \mathbf{D} é o conjunto de dados observados.

As densidades marginais *a posteriori* de cada um dos parâmetros são obtidas integrando (5.2) com relação a cada um dos parâmetros, no entanto, tais integrais não são analiticamente calculáveis, assim uma alternativa é fazer o uso de um dos métodos de Monte Carlo com Cadeias de Markov (MCMC), como o Gibbs Sampling e o algoritmo de Metropolis-Hastings (veja p. ex. Gamerman (1996)). Devemos inicialmente explicitar as densidades condicionais completas de todos os parâmetros, dadas por

$$\begin{aligned}\pi(p_0|\sigma, \gamma, \lambda, \beta, \mathbf{D}) &\propto p_0^{ap_0-1}(1-p_0)^{bp_0-1} \exp\{\ell(\vartheta; \mathbf{D})\} \\ \pi(\sigma|p_0, \gamma, \lambda, \beta, \mathbf{D}) &\propto \sigma^{c\sigma-1} \exp\{-d_\sigma\sigma + \ell(\vartheta; \mathbf{D})\} \\ \pi(\gamma|p_0, \sigma, \lambda, \beta, \mathbf{D}) &\propto \gamma^{c\gamma-1} \exp\{-d_\gamma\gamma + \ell(\vartheta; \mathbf{D})\} \\ \pi(\lambda|p_0, \sigma, \gamma, \beta, \mathbf{D}) &\propto \lambda^{c\lambda-1} \exp\{-d_\lambda\lambda + \ell(\vartheta; \mathbf{D})\}\end{aligned}$$

e

$$\pi(\beta|p_0, \sigma, \gamma, \lambda, \mathbf{D}) \propto \beta^{c\beta-1} \exp\{-d_\beta\beta + \ell(\vartheta; \mathbf{D})\}$$

em que a e b , indexado pelo parâmetro p_0 , são os parâmetros da densidade beta da distribuição *a priori* de p_0 . Os c e d , indexados por, σ, λ, γ e β são os parâmetros de forma e de escala, respectivamente, da densidade gama das distribuições *a priori* de σ, γ, λ e β .

Como às densidades condicionais dadas anteriormente não apresentam nenhuma distribuição conhecida, fazemos o uso de Gibbs Sampling juntamente com algoritmo de Metropolis-Hastings para gerar valores de $p_0, \sigma, \gamma, \lambda, \beta$. Tal algoritmo nos permite simular amostras de distribuições conjuntas complexas, utilizando as distribuições condicionais completas dos parâmetros desconhecidos.

Para verificar a convergência do algoritmo de Metropolis-Hastings, Gelfand & Smith (1990) sugerem o uso de técnicas gráficas, Gelman & Rubin (1992) e Geweke (1992) propõem análises estatísticas dos dados da amostra gerada. O critério de Geweke está implementado no sistema R e será utilizado juntamente com a análise gráfica.

5.1.1 Dados Artificiais

Considerando o conjunto de dados fictícios apresentado na Seção 3.5, as estimativas dos parâmetros foram encontradas com a inferência Bayesiana. Utilizamos distribuições *a priori* independentes e não informativas para os parâmetros, tais que $p_0 \sim \mathcal{B}(1, 1)$, $\sigma \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$, $\gamma \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$, $\lambda \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$ e $\beta \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$, em que $\delta_0 = \gamma_0 = 0,001$. Para cada parâmetro foi gerada uma cadeia de tamanho amostral 35000. Eliminamos as primeiras 10000 amostras e as restantes foram selecionadas de 25 em 25, resultando numa amostra de tamanho 1000. Este estudo foi implementado no sistema R. A Tabela 5.1 apresenta a média *a posteriori*, desvio padrão e o intervalo de credibilidade 95% para cada parâmetro do modelo.

Tabela 5.1: Resumos das distribuições *a posteriori* dos parâmetros do modelo MWMG.

Parâmetros	Verdadeiro valor	Média <i>a posteriori</i>	Desvio padrão	Intervalo credibilidade de 95%
p_0	0,5	0,487	0,039	(0,410 ; 0,561)
σ	0,01	0,009	0,002	(0,006 ; 0,011)
γ	5	4,921	0,810	(3,043 ; 6,696)
λ	3	3,001	0,188	(2,649 ; 3,486)
β	3	3,009	0,649	(1,945 ; 4,531)

Uma análise dos resultados apresentados nas Tabelas 3.7 e 5.1 nos permite concluir que as estimativas fornecidas pelas duas inferências não apresentam diferenças significativas. O mesmo podemos concluir sobre ambas as proporções de cura estimadas, no entanto, há uma pequena diferença entre os desvios padrão, levando assim na diferença entre as amplitudes dos intervalos de confiança e dos intervalos de credibilidade.

5.1.2 Dados de Melanoma Cutâneo

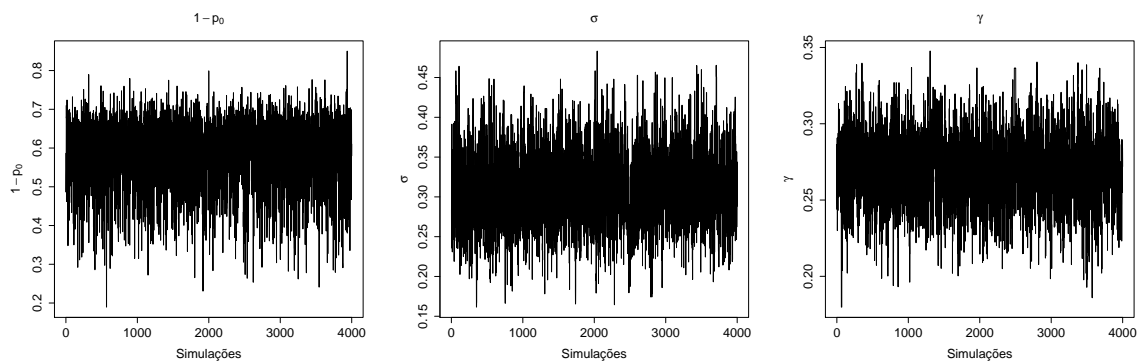
Para o conjunto de dados reais apresentado na Seção 3.6, obtemos o ajuste do modelo MWMG através da inferência Bayesiana. Utilizamos distribuições *a priori* independentes e não informativas, sendo $p_0 \sim \mathcal{B}(1, 1)$, $\sigma \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$, $\gamma \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$, $\lambda \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$ e $\beta \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$, em que $\delta_0 = \gamma_0 = 0,001$. Geramos uma cadeia de tamanho 210000 para

cada parâmetro. Descartamos as primeiras 10000 e as restantes foram selecionadas de 50 em 50, resultando em uma amostra de tamanho 4000. A convergência da cadeia foi monitorada pela análise gráfica e pelo método de Geweke (Geweke, 1992). A Tabela 5.2 apresenta a média *a posteriori*, desvio padrão e o intervalo de credibilidade 95% para cada parâmetro.

Tabela 5.2: Resumos das distribuições *a posteriori* dos parâmetros do modelo MWMG.

Parâmetros	Média <i>a posteriori</i>	Desvio padrão	Intervalo credibilidade de 95%
p_0	0,419	0,093	(0,284 ; 0,653)
σ	0,310	0,051	(0,216 ; 0,421)
γ	0,271	0,026	(0,222 ; 0,322)
λ	$1,3e - 04$	$9,2e - 05$	$(2,0e - 06 ; 3,2e - 04)$
β	12,090	2,374	(8,220 ; 17,388)

A Figura 5.1 mostra o gráfico das amostras selecionadas para cada parâmetro e a Figura 5.2 apresenta as densidades marginais *a posteriori* aproximadas para cada parâmetro.



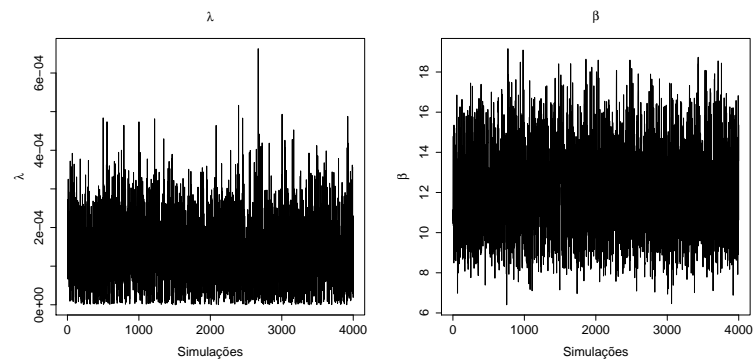


Figura 5.1: Histórico das cadeias.

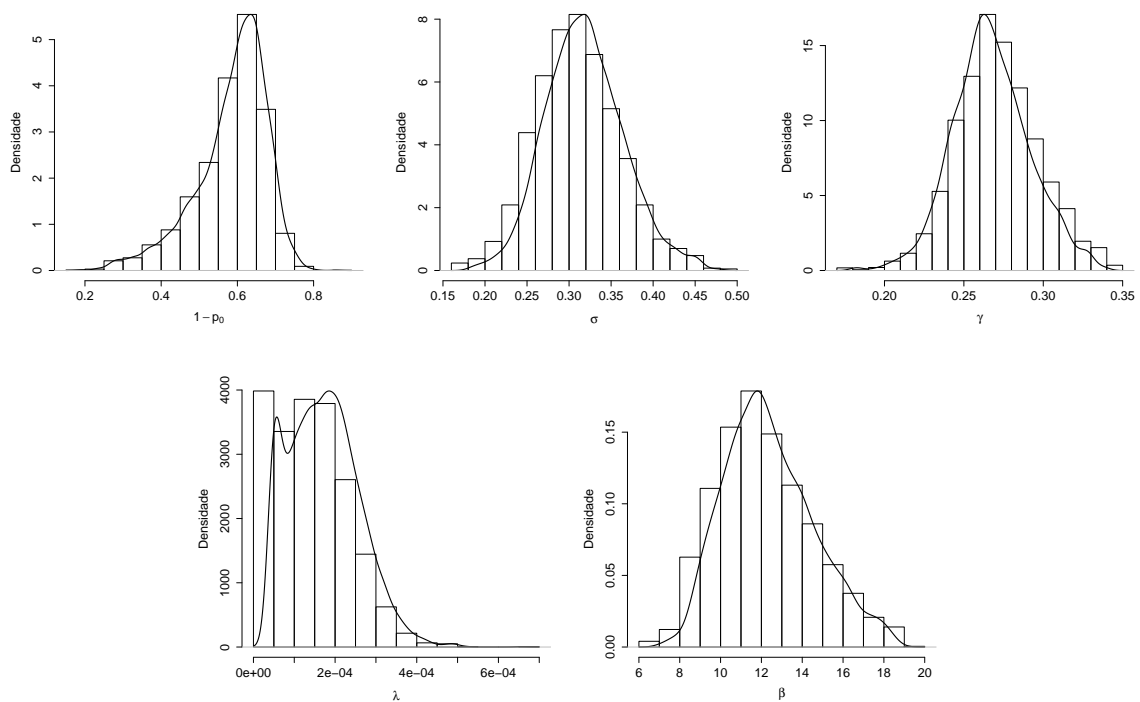


Figura 5.2: Densidades marginais *a posteriori* aproximadas dos parâmetros.

Com base nos resultados apresentados nas Tabelas 3.8 e 5.2, observamos que os dois processos de estimação apresentaram resultados similares e que a proporção de cura estimada é aproximadamente de 0,63. Observamos ainda que a estimativa do parâmetro λ está muito próximo de zero, ou seja, os dados indicam que o modelo MWE também é adequado para representar os dados.

5.2 Modelo de Mistura Padrão Weibull com Fragilidade

As distribuições *a priori* dos parâmetros foram escolhidas de acordo com o espaço paramétrico de cada um deles, o que significa que $p_0 \sim \mathcal{B}(a_{p_0}, b_{p_0})$, $\sigma \sim \Gamma(c_\sigma, d_\sigma)$, $\gamma \sim \Gamma(c_\gamma, d_\gamma)$ e $\alpha \sim \Gamma(c_\alpha, d_\alpha)$, em que $a_{p_0}, b_{p_0}, c_\sigma, d_\sigma, c_\gamma, d_\gamma, c_\alpha, d_\alpha$, são hiperparâmetros conhecidos.

A função de verossimilhança (4.11) juntamente com tais suposições nos fornecem que a distribuição *a posteriori* é dada por

$$\begin{aligned} \pi(p_0, \sigma, \gamma, \alpha | \mathbf{D}) &\propto \prod_{i=1}^n \left\{ p_0 \sigma \gamma t_i^{\gamma-1} \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha-1} \right\}^{\delta_i} \left\{ 1 - p_0 + p_0 \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha} \right\}^{1-\delta_i} \\ &\times \pi(p_0 | a_{p_0}, b_{p_0}) \pi(\sigma | c_\sigma, d_\sigma) \pi(\gamma | c_\gamma, d_\gamma) \pi(\alpha | c_\alpha, d_\alpha). \end{aligned}$$

A distribuição *a posteriori* para o modelo MWF é analiticamente intratável independente das distribuições *a priori*. Dessa forma utilizamos como alternativa os métodos de Monte Carlo em Cadeias de Markov (MCMC), como por exemplo o Gibbs Sampling e o algoritmo de Metropolis-Hastings. As distribuições condicionais completas *a posteriori* de todos os parâmetros são dadas por

$$\begin{aligned} \pi(p_0 | \sigma, \gamma, \alpha, \mathbf{D}) &\propto \prod_{i=1}^n p_0^{\delta_i} \left\{ 1 - p_0 + p_0 \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha} \right\}^{1-\delta_i} \pi(p_0 | a_{p_0}, b_{p_0}), \\ \pi(\sigma | p_0, \gamma, \alpha, \mathbf{D}) &\propto \prod_{i=1}^n \left\{ \sigma \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha-1} \right\}^{\delta_i} \left\{ 1 - p_0 + p_0 \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha} \right\}^{1-\delta_i} \pi(\sigma | c_\sigma, d_\sigma) \\ \pi(\gamma | p_0, \sigma, \alpha, \mathbf{D}) &\propto \prod_{i=1}^n \left\{ \gamma t_i^{\gamma-1} \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha-1} \right\}^{\delta_i} \left\{ 1 - p_0 + p_0 \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha} \right\}^{1-\delta_i} \pi(\gamma | c_\gamma, d_\gamma) \\ \pi(\alpha | p_0, \sigma, \gamma, \mathbf{D}) &\propto \prod_{i=1}^n \left\{ \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha-1} \right\}^{\delta_i} \left\{ 1 - p_0 + p_0 \left[1 + \frac{\sigma t_i^\gamma}{\alpha} \right]^{-\alpha} \right\}^{1-\delta_i} \pi(\alpha | c_\alpha, d_\alpha) \end{aligned}$$

As distribuições condicionais não são avaliadas de forma fechada, então utilizamos o algoritmo de Gibbs Sampling juntamente com Metropolis-Hastings.

5.2.1 Dados Artificiais

Para o conjunto de dados fictícios apresentado na Seção 4.4 as estimativas dos parâmetros foram encontradas com a inferência Bayesiana. Utilizamos distribuições *a*

priori independentes e não informativas para os parâmetros, tais que $p_0 \sim \mathcal{B}(1, 1)$, $\sigma \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$, $\gamma \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$ e $\alpha \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$, em que $\delta_0 = \gamma_0 = 0,001$. Para cada parâmetro foi gerada uma cadeia de tamanho amostral 35000. Eliminamos as primeiras 5000 amostras e as restantes foram selecionadas de 30 em 30, resultando numa amostra de tamanho 1000. Este estudo foi implementado no sistema R. A Tabela 5.3 apresenta a média *a posteriori*, desvio padrão e o intervalo de credibilidade 95% para cada parâmetro do modelo.

Tabela 5.3: Resumos das distribuições *a posteriori* dos parâmetros do modelo MWF.

Parâmetros	Verdadeiro valor	Média <i>a posteriori</i>	Desvio padrão	Intervalo credibilidade de 95%
p_0	0,5	0,579	0,056	(0,468 ; 0,689)
σ	1	1,242	0,688	(0,575 ; 3,279)
γ	1	1,044	0,232	(0,704 ; 1,570)
α	1	1,134	0,840	(0,269 ; 3,478)

Os resultados apresentados nas Tabelas 4.6 e 5.3 nos permite concluir que as estimativas fornecidas pelas duas inferências não apresentam grande diferenças. O mesmo podemos concluir sobre ambas as proporções de cura estimadas, no entanto, há uma diferença entre os desvios padrão, levando assim na diferença entre as amplitudes dos intervalos de confiança e dos intervalos de credibilidade.

5.2.2 Dados de Leucemia

Ajustamos o modelo MWF para os dados de leucemia apresentado na Seção 4.5 em que a estimação dos parâmetros foi obtido pela inferência Bayesiana. Escolhemos distribuições *a priori* independentes e não informativas, tais que $p_0 \sim \mathcal{B}(1, 1)$, $\sigma \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$, $\gamma \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$ e $\alpha \sim \Gamma(\delta_0, \gamma_0)$, em que $\delta_0 = \gamma_0 = 0,001$. O código computacional foi implementado no sistema R. Uma cadeia de tamanho 155000 foi gerada para cada parâmetro. As primeiras 5000 foram descartadas e as restantes selecionadas de 30 a 30, totalizando uma amostra de tamanho 5000. A convergência da cadeia foi monitorada pela análise gráfica e pelo método de Geweke. A Tabela 5.4 apresenta a média *a posteriori*, desvio padrão e o intervalo de credibilidade 95% para cada parâmetro.

Tabela 5.4: Resumos das distribuições *a posteriori* dos parâmetros do modelo MWF.

Parâmetros	Média <i>a posteriori</i>	Desvio padrão	Intervalo credibilidade de 95%
p_0	0,788	0,061	(0,655 ; 0,897)
σ	54,950	10,085	(37,052; 76,672)
γ	3,053	0,239	(2,594 ; 3,520)
α	0,728	0,229	(0,358 ; 1,251)

A Figura 5.3 mostra o gráfico das amostras selecionadas para cada parâmetro e a Figura 5.4 apresenta as densidades marginais *a posteriori* aproximadas para cada parâmetro.

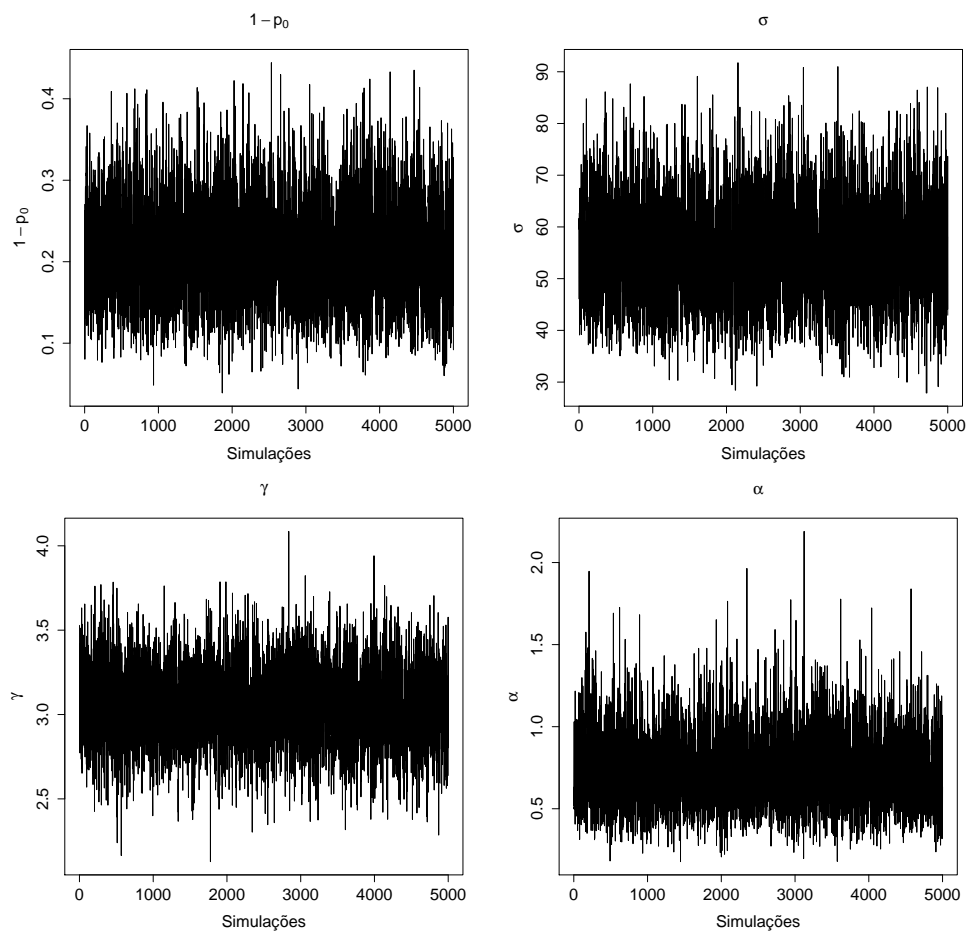


Figura 5.3: Histórico das cadeias.

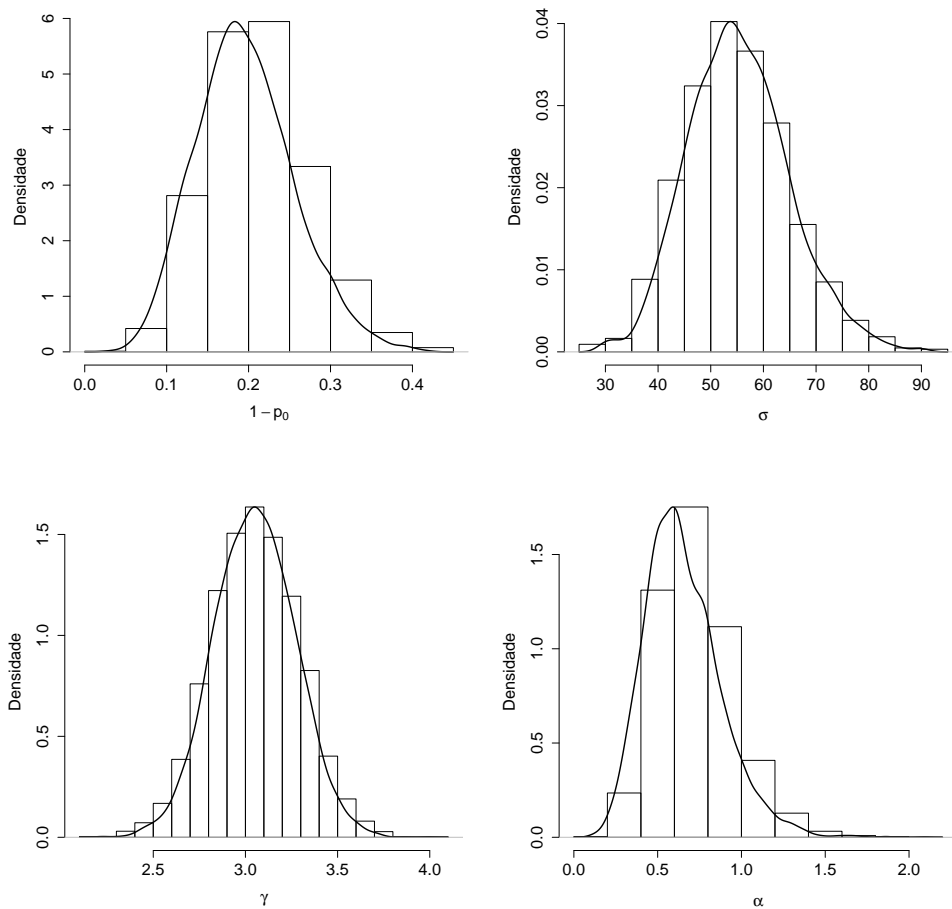


Figura 5.4: Densidades marginais *a posteriori* aproximadas dos parâmetros.

Os resultados apresentados nas Tabelas 4.7 e 5.4 observamos que os dois processos de estimação apresentaram resultados similares e que a proporção de cura estimada é aproximadamente de 0,20.

5.3 Considerações Finais

Neste capítulo apresentamos uma abordagem Bayesiana dos modelos de mistura padrão Weibull modificada generalizada e do modelo de mistura padrão Weibull com um termo de fragilidade. A inferência Bayesiana foi aplicada com o objetivo de estimar os parâmetros dos modelos, em que obtivemos resultados similares aos encontrados por máxima verossimilhança.

Capítulo 6

Conclusão e Perspectivas Futuras

Neste trabalho apresentamos brevemente os principais conceitos de análise de sobrevivência bem como a distribuição Weibull modificada generalizada que é capaz de acomodar funções de risco monótonas e não monótonas.

Vimos o que caracteriza o modelo de longa duração em análise de sobrevivência, no qual apresentamos o modelo de mistura padrão e como ele é construído a partir de uma variável binária que classifica os indivíduos de uma população em curados e não curados. Motivado pela flexibilidade da distribuição Weibull modificada generalizada em acomodar taxas de falha monótonas e não monótonas, abordamos o modelo de mistura padrão Weibull modificada generalizada, em que foram realizados diversos estudos de simulações com o objetivo de verificar a adequabilidade do modelo, além de permitir o uso deste para discriminar modelos.

Como alternativa para modelar dados de sobrevivência com fração de cura, um termo de fragilidade foi adicionado ao modelo de mistura padrão com o objetivo de quantificar a heterogeneidade entre os indivíduos na população. A distribuição de Weibull foi considerada para modelar os tempos de vida dos indivíduos em risco. Com os estudos desenvolvidos neste texto, observamos que realizar uma análise tradicional quando a amostra possui um grau de heterogeneidade não observável prejudica as estimativas dos parâmetros da distribuição de Weibull, no entanto, para a fração de curados não houve problemas. Através de simulações podemos quantificar esse erro, onde confrontamos a média das estimativas de cada modelo, o desvio padrão e o erro quadrático médio. Para o parâmetro de fragilidade os resultados mostraram que para amostra pequena resulta em

estimativas viesadas. Assim os resultados assintóticos devem ser usados com cautela.

Para ilustrar a aplicabilidade dos modelos, consideramos conjuntos de dados reais, em que as estimativas dos parâmetros foram determinadas através das abordagens de máxima verossimilhança e Bayesiana.

A principal contribuição deste trabalho foi em abordar o modelo de mistura padrão Weibull modificada generalizada, um modelo que abrange diversos modelos especiais, propiciando assim o seu uso para discriminar modelos, em que foram realizados diversos estudos de simulações utilizando a abordagem frequentista. Para o modelo de mistura padrão Weibull com fragilidade, contribuimos com a realização de um estudo de simulação com o objetivo de verificar as propriedades dos estimadores do modelo e o custo de estimar a proporção de curados quando incluímos o termo de fragilidade no modelo de mistura padrão.

Extensões deste trabalho seriam realizar estudos de simulações do ponto de vista Bayesiano para ambos os modelos. Abordar o modelo de mistura padrão com fragilidade supondo que os tempos de vida dos indivíduos em risco seguem distribuição Weibull modificada generalizada, além de adicionar covariáveis em ambos os modelos através da fração de cura.

Referências Bibliográficas

- Aalen, O. Heterogeneity in survival analysis. *Statistics in Medicine*, 7(11):1121–1137, 1988.
- Aarset, M. The null distribution for a test of constant versus "bathtub" failure rate. *Scandinavian Journal of Statistics*, 12(1):55–61, 1985.
- Akaike, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6):716–723, 1974.
- Andersen, P. *Statistical models based on counting processes*. Springer Verlag, 1993.
- Anscombe, F. Estimating a mixed-exponential response law. *Journal of the American Statistical Association*, 56(295):493–502, 1961.
- Berkson, J. & Gage, R. Survival curve for cancer patients following treatment. *Journal of the American Statistical Association*, 47(259):501–515, 1952.
- Boag, J. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *Journal of the Royal Statistical Society B*, 11(1):15–53, 1949.
- Broadhurst, R. & Maller, R. Estimating the numbers of prison terms in criminal careers from one-step probabilities of recidivism. *Journal of Quantitative Criminology*, 7(3): 275–290, 1991.
- Carrasco, J., Ortega, E. & Cordeiro, G. A generalized modified Weibull distribution for lifetime modeling. *Computational Statistics and Data Analysis*, 53(2):450–462, 2008.
- Casella, G. & Berger, R. *Statistical inference*. Pacific Grove: Duxbury Press, second edition, 2002.

- Chen, M.-H., Ibrahim, J. & Sinha, D. A new Bayesian model for survival data with a surviving fraction. *Journal of the American Statistical Association*, 94(447):909–919, 1999.
- Clayton, D. A model for association in bivariate life tables and its application in epidemiological studies of familial tendency in chronic disease incidence. *Biometrika*, 65(1):141–151, 1978.
- Colosimo, E. A. & Giolo, S. R. *Análise de sobrevivência aplicada*. Edgard Blücher, São Paulo-SP, 2006.
- Cox, D. R. Regression models and life-tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society B*, 34(2), 1972.
- Elbers, C. & Ridder, G. True and spurious duration dependence: The identifiability of the proportional hazard model. *The Review of Economic Studies*, 49(3):403–409, 1982.
- Farewell, V. A model for a binary variable with time-censored observations. *Biometrika*, 64(1):43–46, 1977.
- Farewell, V. The use of mixture models for the analysis of survival data with long-term survivors. *Biometrics*, 38(4):1041–1046, 1982.
- Gamerman, D. *Simulação estocástica via cadeias de Markov*. ABE - Associação Brasileira de Estatística, São Paulo, Brasil, 1996.
- Gelfand, A. & Smith, A. Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *Journal of the American Statistical Association*, 85(410):398–409, 1990.
- Gelman, A. & Rubin, D. Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Statistical Science*, 7(4):457–472, 1992.
- Geweke, J. Evaluating the accuracy of sampling-based approaches to the calculation of posterior moments. *Bayesian Statistics*, 4(2):169–193, 1992.
- Ghitany, M., Maller, R. & Zhou, S. Exponential mixture models with long-term survivors and covariates. *Journal of Multivariate Analysis*, 49(2):218–241, 1994.

- Goldman, A. Survivorship analysis when cure is a possibility: a Monte Carlo study. *Statistics in Medicine*, 3(2):153–163, 1984.
- Greenhouse, J. & Wolfe, R. A competing risks derivation of a mixture model for the analysis of survival data. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 13(25): 3133–3154, 1984.
- Greenwood, M. & Yule, G. An inquiry into the nature of frequency distributions representative of multiple happenings with particular reference to the occurrence of multiple attacks of disease or of repeated accidents. *Journal of the Royal Statistical Society*, 83 (2):255–279, 1920.
- Gupta, R. & Kundu, D. Exponentiated exponential family: an alternative to gamma and Weibull distributions. *Biometrical Journal*, 43(1):117–130, 2001.
- Hougaard, P. Frailty models for survival data. *Lifetime Data Analysis*, 1(3):255–273, 1995.
- Hougaard, P., Myglegaard, P. & Borch-Johnsen, K. Heterogeneity models of disease susceptibility, with application to diabetic nephropathy. *Biometrics*, 50(4):1178–1188, 1994.
- Ibrahim, J., Chen, M. & Sinha, D. *Bayesian survival analysis*. Springer Verlag, 2001.
- Kaplan, E. & Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282):457–481, 1958.
- Kersey, J., Weisdorf, D., Nesbit, M., LeBien, T., Woods, W., McGlave, P., Kim, T., Vallera, D., Goldman, A., Bostrom, B. et al. Comparison of autologous and allogeneic bone marrow transplantation for treatment of high-risk refractory acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 317(8):461–467, 1987.
- Kuk, A. & Chen, C. A mixture model combining logistic regression with proportional hazards regression. *Biometrika*, 79(3):531–541, 1992.
- Lai, C., Xie, M. & Murthy, D. A modified Weibull distribution. *IEEE Transactions on Reliability*, 52(1):33–37, 2003.
- Lawless, J. *Statistical models and methods for lifetime data*. Wiley New York, 2002.

- Li, C., Taylor, J. & Sy, J. Identifiability of cure models. *Statistics & Probability Letters*, 54(4):389–395, 2001.
- Longini Jr, I. & Halloran, M. A frailty mixture model for estimating vaccine efficacy. *Applied Statistics*, 45(2):165–173, 1996.
- Louzada-Neto, F. & Perdoná, G. Accelerated lifetime tests with a log-non-linear stress-response relationship. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 31(1):129–146, 2002.
- Maller, R. & Zhou, S. Testing for the presence of immune or cured individuals in censored survival data. *Biometrics*, 51(4):1197–1205, 1995.
- Maller, R. A. & Zhou, X. *Survival analysis with long-term survivors*. Wiley, New York, NY, 1996.
- Meeker, W. & Escobar, L. *Statistical methods for reliability data*. Wiley, New York, NY, 1998.
- Mudholkar, G. & Srivastava, D. Exponentiated Weibull family for analyzing bathtub failure-rate data. *IEEE Transactions on Reliability*, 42(2):299–302, 1993.
- Oakes, D. A model for association in bivariate survival data. *Journal of the Royal Statistical Society B*, 44(3), 1982.
- Peng, Y. & Zhang, J. Identifiability of a mixture cure frailty model. *Statistics & Probability Letters*, 78(16):2604–2608, 2008.
- Peng, Y., Taylor, J. & Yu, B. A marginal regression model for multivariate failure time data with a surviving fraction. *Lifetime Data Analysis*, 13(3):351–369, 2007.
- Perdoná, G. S. C. *Modelos de riscos aplicados à análise de sobrevivência*. 148p, Tese (Doutorado em Ciências de Computação e Matemática Computacional)-Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006.
- Pham, H. & Lai, C. On recent generalizations of the Weibull distribution. *IEEE Transactions on Reliability*, 56(3):454–458, 2007.

- Price, D. & Manatunga, A. Modelling survival data with a cured fraction using frailty models. *Statistics in Medicine*, 20(9-10):1515–1527, 2001.
- R Development Core Team. *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2009.
- Rodrigues, J., Cancho, V. & de Castro, M. Teoria unificada de análise de sobrevivência. *Associação Brasileira de Estatística, São Paulo, SP*, 2008.
- Rodrigues, J., Cancho, V., de Castro, M. & Louzada-Neto, F. On the unification of long-term survival models. *Statistics & Probability Letters*, 79(6):753–759, 2009.
- Schwarz, G. Estimating the dimension of a model. *The Annals of Statistics*, 6(2):461–464, 1978.
- Shao, Q. & Zhou, X. A new parametric model for survival data with long-term survivors. *Statistics in Medicine*, 23(22):3525–3543, 2004.
- Sinha, D. & Dey, D. Semiparametric Bayesian analysis of survival data. *Journal of the American Statistical Association*, 92:1195–1212, 1997.
- Siqueira, A. & Taylor, J. Treatment effects in a logistic model involving the Box-Cox transformation. *Journal of the American Statistical Association*, 94(445):240–246, 1999.
- Taylor, J., Siqueira, A. & Weiss, R. The cost of adding parameters to a model. *Journal of the Royal Statistical Society B*, 58(3):593–607, 1996.
- Tomazella, V. L. D. *Modelagem de dados de eventos recorrentes via processos de Poisson com termo de fragilidade*. 165p, Tese (Doutorado em Ciências de Computação e Matemática Computacional)-Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2003.
- Vaupel, J., Manton, K. & Stallard, E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography*, 16(3):439–454, 1979.
- Yakovlev, A., Tsodikov, A. & Asselain, B. *Stochastic models of tumor latency and their biostatistical applications*. World Scientific Pub Co Inc, 1996.

-
- Yau, K. & Ng, A. Long-term survivor mixture model with random effects: application to a multi-centre clinical trial of carcinoma. *Statistics in Medicine*, 20(11):1591–1607, 2001.
- Yu, B. & Peng, Y. Mixture cure models for multivariate survival data. *Computational Statistics & Data Analysis*, 52(3):1524–1532, 2008.